



ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific journal

2016
Том 15
№1



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 15

№1

2016

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году
Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор,
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор,
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор,
Бурак И.И. – д.м.н., профессор,
Гидранович В.И. – д.б.н., профессор,
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор,
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор,
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор,
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор,
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент,
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, зам. главного редактора,
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор,
Косых А.А. – д.м.н., профессор,
Криштопов Л.Е. – к.м.н., доцент,
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент,
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент,
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор,
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор,
Пашков А.А. – к.м.н., доцент,
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор,
Прищеп И.М. – д.б.н., профессор,
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор,
Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор,
Семенов В.М. – д.м.н., профессор,
Сушков С.А. – к.м.н., доцент,
Усович А.К. – д.м.н., профессор,
Холод В.М. – д.б.н., профессор,
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор,
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор,
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент,
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор,
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор,
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор,
Генералов И.И. – д.м.н., профессор,
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент,
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор,
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор,
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент,
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор,
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор,
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор,
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор,
Львов А.Н. – д.м.н., профессор,
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент,
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор,
Матлавска И. – профессор,
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент,
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор,
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор,
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор,
Новикова В.И. – д.м.н., профессор,
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор,
Осочук С.С. – д.м.н., доцент,
Пискун Д.В. – к.м.н.,
Титов Л.П. – д.м.н., профессор,
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор,
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор,
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор.

Секретариат:

Бебешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филос.н., доцент; Ксениди И.Д., Лапусева И.Н.; Флоряну И.А., к.филос.н., доцент.

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.
ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

© Витебский государственный медицинский университет, 2016

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Medical University

VESTNIK

of Vitebsk State Medical University

Vol 15

N1

2016

Peer-reviewed practical-scientific journal. Founded in 2002.

The founder – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

Editor-in-chief:

Shchastny Anatoly Tadeushevich – Doctor of Medical Sciences, associate professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Bekish V.Ya. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Buzuk G.N. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor,
Burak I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Gidranovich V.I. – Doctor of Biological Sciences, professor,
Glushanko V.S. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor,
deputy editor-in-chief,
Derkach Yu.N. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Zhdanova O.B. – Doctor of Biological Sciences, professor,
Zhebentyaev A.I. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor,
Kabanova S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Kozlovsky V.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
deputy editor-in-chief,
Konevalova N.Yu. – Doctor of Biological Sciences, professor,
deputy editor-in-chief,
Konorev M.R. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Kosykh A.A. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Krishtopov L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Kugach V.V. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, associate professor,
Kuntsevich Z.S. – Doctor of Pedagogical Sciences, associate professor,
Lud N.G. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Narkevich I.A. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor,
Pashkov A.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Pimanov S.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Prishchepa I.M. – Doctor of Biological Sciences, professor,
Podpalov V.P. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Radetskaya L.E. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Sushkov S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Usovich A.K. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Kholod V.M. – Doctor of Biological Sciences, professor,
Chernyavsky Yu.P. – Candidate of Medical Sciences, associate professor.

Secretariate:

Bebeshko I.A., Esipova L.V., Kadushko R.V., Ksenidi I.D., Lapuseva I.N., Floryanu I.A.

Editorial council:

Abolmasov N.N. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Adaskevich V.P. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Alekseyenko Yu.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Basyavichus R.V. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Byalovsky Yu.Yu. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Vlasov T.D. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Generalov I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Karpuk I.Yu. – Candidate of Medical Sciences, associate professor,
Krasnyuk I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Kubilyus R.Z. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Kulik S.P. – Candidate of Philosophical Sciences, associate professor,
Labanauskas L.V. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Leya M.Yu. – corresponding member of Latvian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, professor,
Litvyakov A.M. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Lyubakovskaya L.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor,
Lysenko I.M. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Lvov A.N. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Malanchuk V.A. – corresponding member of Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Doctor of Medical Sciences, professor,
Matlavskaya I. – professor,
Moiseyev D.V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor,
Mrochek A.G. – corresponding member of Belarusian National Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, professor,
Myadelets O.D. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Novikov D.K. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Novikova V.I. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Okorokov A.N. – Candidate of Medical Sciences, professor,
Osochuk S.S. – Doctor of Medical Sciences, associate professor,
Piskun D.V. – Candidate of Medical Sciences,
Titov L.P. – corresponding member of Belarusian National Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, professor,
Tsyrunov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor,
Chumak A.G. – Doctor of Biological Sciences, professor,
Yupatov G.I. – Doctor of Medical Sciences, professor.

Editorial office: 210023, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration N 108, dated 22.04.2009.

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

© Vitebsk State Medical University, 2016

СОДЕРЖАНИЕ**Обзор**

Петрович Д.М., Кундер Е.В., Волкова М.В.
Взаимосвязь спондилоартритов
и воспалительных заболеваний кишечника

Новак Н.В., Байтус Н.А.

Анализ физико-механических характеристик
твердых тканей зуба и пломбировочных
материалов

Патологическая физиология

**Беляева Л.Е., Федченко А.Н., Лазуко С.С.,
Лигецкая И.В.**

Введение рыбьего жира в рацион беременных
крыс ограничивает выраженность нарушений
поведения их потомства, обусловленных
действием стрессоров в пренатальном периоде

Гистология, цитология, эмбриология

**Дворецкий Е.О., Лесничая О.В., Сенькович С.А.,
Генералов И.И.**

Автоматическая оценка экспрессии ядерных
иммуногистохимических маркеров в
гистопрепаратах карциномы молочной железы
в режиме реального времени

Внутренние болезни

Юпатов Г.И., Прищепенко В.А., Корнилов А.В.

Гиалуронидазная активность сыворотки крови
пациентов с циррозом печени

Печерская М.С., Козловский В.И., Ерошкина Е.С.

Когнитивные функции у пациентов
с артериальной гипертензией II степени
и ортостатической гипотензией

Кардиология

Козловский В.И., Симанович А.В.

Метод длительного самостоятельного
контроля артериального давления.
Фокус на повышение эффективности лечения

Акушерство и гинекология

Занько С.Н., Надирашвили Т.Д.

Оценка прогноза развития гестоза
и плацентарных нарушений у беременных
с артериальной гипертензией

CONTENTS**Review**

7 Petrovich D.M., Kunder E.V., Volkova M.V.
The relationship between spondylarthritides
and inflammatory bowels diseases

19 Novak N.V., Baytus N.A.
The analysis of physical-mechanical characteristics
of hard dental tissues and filling materials

Pathologic physiology

**27 Belyaeva L.E., Fedchenko A.N., Lazuko S.S.,
Ligetskaya I.V.**
The introduction of fish oil in the diet of pregnant
rats restricts the severity of their offsprings'
behaviour disorders due to the effect of stressors
in the prenatal period

Histology, cytology, embryology

**37 Dvoretzky E.O., Lesnichaya O.V., Senkovich S.A.,
Generalov I.I.**
Automatic real time IHC nuclear markers
assessment in histologic specimens of breast
carcinoma

Internal medicine

48 Yupatov G.I., Pryshchepenka V.A., Kornilov A.V.
Hyaluronidase activity of blood serum in patients
with hepatic cirrhosis

55 Pecherskaya M.S., Kozlovsky V.I., Eroshkina E.S.
Cognitive functions in patients with arterial
hypertension of the 2nd degree and orthostatic
hypotension

Cardiology

63 Kozlovsky V.I., Simanovich A.V.
Blood pressure long-term self-monitoring method.
Focus on increasing the effectiveness of treatment

Obstetrics and gynecology

70 Zanko S.N., Nadirashvili T.D.
The evaluation of the prognosis of gestosis and
placental disturbances development in pregnant
women with arterial hypertension

Нервные болезни

**Онегин Е.В., Бердовская А.Н., Домаренко Т.Н.,
Данилова Г.С., Мотюк И.Н.**

Подострый некротизирующий
энцефаломиелит. Клинические наблюдения

Клиническая иммунология, аллергология

**Моисеева А.М., Моисеев Д.В., Веремчук О.А.,
Лукашов Р.И., Сяхин Д.А.**

Препараты моноклональных антител
в Республике Беларусь

Стоматология

Савельева Н.Н.

Характер изменений в популяционном
и субпопуляционном составе лимфоцитов
периферической крови и экспрессии Toll-
рецепторов на клетках у больных хроническим
генерализованным пародонтитом I-II степени
тяжести в сочетании с паразитарными
инвазиями

Технология получения лекарств.

**Фармацевтическая химия, фармакогнозия.
Организация фармацевтического дела**

**Хишова О.М., Дубашинская Н.В.,
Адаменко Я.Ю.**

Технология получения и оценка качества
жидкого экстракта корневищ с корнями
валерианы

Педагогика и психология высшей школы

Фомин А.В.

Стационарзамещающие технологии в
хирургии. Вопросы преподавания

Церковский А.Л.

Современные взгляды на проблему
конкурентоспособности

Новости

Правила для авторов

Neurology

**Onegin E.V., Biardouskaya H.M., Domarenko T.N.,
Danilova G.S., Motyuk I.N.**

Subacute necrotizing encephalomyelitis. Clinical
observations

Clinical immunology, allergology

**Moiseyeva A.M., Moiseyev D.V., Veremchuk O.A.,
Lukashov R.I., Syukhin D.A.**

Medicines of monoclonal antibodies
in the Republic of Belarus

Dentistry

Savelyeva N.N.

The character of changes in the population and
subpopulation composition of the peripheral
blood lymphocytes and Toll-receptors expression
on the cells of patients with chronic generalized
periodontitis of the 1st-2nd degree of severity,
associated with parasitic invasions

Technology of drugs production.

**Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy.
Organization of pharmacy**

**Khishova O.M., Dubashynskaya N.V.,
Adamenko Y.Y.**

Production technology and quality assessment
of liquid extract of valerian rhizomes and roots

Pedagogics and psychology of higher school

Famin A.V.

Hospital substitution technologies in surgery.
Matters of teaching

Tserkovsky A.L.

Modern views on the problem of competitiveness

News

Instructions for authors

ВЗАИМОСВЯЗЬ СПОНДИЛОАРТРИТОВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

ПЕТРОВИЧ Д.М.*, КУНДЕР Е.В.*, ВОЛКОВА М.В.**

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

**УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 7-18.

THE RELATIONSHIP BETWEEN SPONDYLARTHRISES AND INFLAMMATORY BOWELS DISEASES

PETROVICH D.M.*, KUNDER E.V.*, VOLKOVA M.V.**

*State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

**Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):7-18.

Резюме.

Публикации последнего десятилетия отражают ренессанс проблемы изучения взаимоотношений между спондилоартритами и воспалительными заболеваниями кишечника. Кишечное воспаление наиболее часто является первичным процессом и предшествует спондилоартриту. Основными событиями иммунопатогенеза считается миграция иммунных клеток из лимфоидных структур кишечника в синовиальную ткань, презентация артритогенных структур и активация иммунного воспаления в синовии. В патологический процесс вовлекается сходный спектр провоспалительных цитокинов.

В обзоре представлены современные сведения о взаимосвязях спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника. Обсуждаются новые возможности лабораторного обследования пациентов для прогнозирования развития воспалительного процесса в кишечнике и опорно-двигательном аппарате, а также оценки активности воспаления. Проанализированы возможности высокотехнологичного лечения воспалительных заболеваний кишечника и спондилоартритов.

Ключевые слова: спондилоартриты, воспалительные заболевания кишечника, аутоантитела.

Abstract.

The publications of the last decade reflect the renaissance of the problem of studying the relationships between spondylarthritides and inflammatory bowels diseases. Intestinal inflammation is most often the primary process and precedes spondylarthritis. The main events of the immunopathogenesis are considered to be migration of immune cells from the lymphoid structures of the bowels to the synovial tissue, presentation of arthritogenic structures and activation of immune inflammation in the synovium. A similar spectrum of proinflammatory cytokines is involved in the pathological process.

This review presents modern data about the relationships between spondylarthritides and inflammatory bowels diseases. New possibilities of the laboratory examination of patients to prognosticate the development of inflammation in the intestines and the locomotor system, as well as to assess the inflammatory activity are discussed. The possibilities of high-tech treatment of inflammatory bowels diseases and spondylarthritides are analyzed.

Key words: spondylarthritides, inflammatory bowels diseases, autoantibodies.

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника

Первые исследования роли кишечной микрофлоры в развитии артрита относятся ко второй половине XX века [1]. Углубленное изучение взаимосвязи спондилоартритов (СпА) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) приходится на период выделения различных вариантов СпА в самостоятельные нозологические формы. При изучении данной проблемы возникает несколько закономерных вопросов. Как часто при ВЗК встречаются признаки СпА и насколько характерным является развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при СпА? Какова роль ВЗК в поддержании патологического процесса при СпА? Ученые всего мира для поиска ответов на эти вопросы используют различные, как инструментальные, так и лабораторные, методы диагностики, но так до сих пор и не пришли к единому мнению.

Спондилоартриты (СпА) – группа родственных заболеваний, включающих анкилозирующий спондилит (АС), реактивный и псориатический артрит (РеА и ПА), недифференцированный СпА (нСпА). Все формы СпА имеют сходные клинические проявления, такие как сакроилеит, воспалительная боль в спине, олигоартрит, энтезопатический синдром. Известно, что СпА часто являются внекишечными проявлениями болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) – двух типичных представителей ВЗК.

Современная ревматология достигла значительных успехов в понимании природы СпА, что позволило усовершенствовать методы диагностики заболеваний, а также расширить возможности их медикаментозной терапии. Благодаря генно-инженерным биологическим препаратам (моноклональным антителам к фактору некроза опухоли альфа и другим провоспалительным цитокинам) стало возможно не только снизить активность заболевания, но и достичь ремиссии.

В целом, распространенность СпА, ассоциированных с БК или ЯК, составляет 45,7% и 9,9% соответственно [2]. Субклиническое воспаление кишечника наблюдается у 25-75% пациентов с верифицированным СпА, а 6-13% пациентов имеют явное кишечное воспаление [3, 4].

Крупное исследование взаимосвязи СпА и ВЗК выполнено Н. Mielants и соавт. [3,4]. Исходно обследовано 217 пациентов со СпА, изменения слизистой оболочки кишечника выявлены у 68% обследованных. В дальнейшем авторы в течение длительного срока (от 2 до 9 лет) наблюдали когорту из 123 пациентов, которым ранее была выполнена фиброколоноскопия (ФКС). За период наблюдения у 11 (8,6%) из них, исходно имевших бессимптомные изменения кишечника, развилось ВЗК.

АС наблюдается в среднем у 2-16% пациентов с ВЗК, чаще при БК [5]. Сакроилеит был установлен у 12-20% пациентов с ВЗК, а периферический артрит у 11-20% пациентов. Ассоциация с HLA-B27 обнаружена в 3,9-18,9% случаев [6].

При опросе пациентов с ВЗК на наличие признаков СпА, хотя бы один признак патологии опорно-двигательного аппарата был выявлен у 129 из 350 пациентов (36,9%). Аксиальный СпА диагностирован у 27,3% пациентов, периферический – у 30,3%, другие ревматические заболевания были выявлены у 21,2% пациентов. Результаты позволяют авторам заключить, что признаки СпА часто встречаются у пациентов с ВЗК [4].

В другом исследовании [7] симптомы поражения опорно-двигательного аппарата были оценены у 651 пациента с ВЗК. При этом 142 пациента с ЯК и 120 пациентов с БК имели болезненные суставы. В 46% случаев боль была ассоциирована с активным ВЗК, в 56% симптомы были интермиттирующими, а в 19% случаев суставные симптомы предшествовали кишечным. 34 пациента с БК и 28 с ЯК предъявляли суставные жалобы при осмотре. Аксиальное поражение выявлено в 52% случаев, олигоартрит – в 16%, полиартрит – в 23%. Встречался преимущественно олигоартрит суставов нижних конечностей и чаще он развивался при ЯК. Остеосцинтиграфия выявляла патологические изменения у 70% пациентов. Таким образом, суставные симптомы при ВЗК были выявлены в 40% случаев

Еще одно наблюдение [8] за 122 пациентами с ВЗК (28 с БК и 94 с ЯК) выявило АС и СпА в 8,2% и 28,7% случаев соответственно.

По данным Rebello A. и соавт. [9], у пациентов с ВЗК примерно в 4-10% случаев развивается АС и примерно 5-10% пациентов с АС имеют сопутствующие ВЗК. Приводятся

примеры успешного лечения пациентов с АС и ВЗК инфликсимабом.

В целом, суставные симптомы составляют 16-33% всех внекишечных проявлений ВЗК. Поражение опорно-двигательного аппарата ухудшает качество жизни пациентов, а также может сокращать продолжительность их жизни. Периферические артриты, как правило, обостряются на фоне активизации воспаления в кишечнике, в то время как аксиальное воспаление протекает в целом независимо от активности ВЗК [10].

В другом исследовании [11], включавшем 174 476 пациентов с ВЗК, БК выявлена в 188 случаях, ЯК – в 240. Псориаз был ассоциирован со значительным риском развития болезни Крона (относительный риск 4,00 (95%ДИ: 1,72-9,27), в то время как не наблюдалось риска для развития ЯК, ассоциированного с псориазом. Наиболее высоким был риск развития БК у пациенток с псориазом и ПА (относительный риск 6,43 (95%ДИ: 2,04-20,32). Авторы делают вывод о том, что сопутствующий псориазу артрит ассоциирован с высоким риском развития БК.

В исследовании Vavricka S.R. и соавт. [12] обследовано 950 пациентов с ВЗК (580 пациентов с БК и 370 – с ЯК). У 249 пациентов (43%) с БК и 113 (31%) с ЯК были обнаружены внекишечные проявления. Артрит выявлен у 33% пациентов с БК и у 21% – с ЯК, афтозные стоматит – у 10% и 4% соответственно, увеит – у 6% и 4% соответственно, узловатая эритема – у 6% и 3% соответственно, АС – у 6% и 2% соответственно, псориаз – у 2% и 1% соответственно, пиодермия – у 2% пациентов в обеих группах, первичный склерозирующий холангит – у 1% и 4% соответственно. Логистическая регрессия выявила следующие факторы риска внекишечных проявлений БК: активность заболевания (odds ratio (OR)=1,95, 95% confidence interval (CI)=1,17-3,23, $p=0,01$), семейный анамнез по ВЗК (OR=1,77, 95% CI=1,07-2,92, $p=0,025$). Для внекишечных проявлений ЯК не было выявлено подобных факторов риска.

Общие патогенетические механизмы спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника

Известно, что этиология ВЗК основана на взаимодействии между генетическими

факторами и факторами среды и сопровождается нарушением регуляции воспалительного ответа на кишечные микроорганизмы [13]. Микробная защита и воспаление кишечника опосредуется через ИЛ-23-Th 17 путь, который регулируется множеством генов, включая ИЛ-12В и ИЛ-12R, ассоциированные как с БК, так и с ЯК [14]. В то же время возникновение и развитие СпА на фоне генетической предрасположенности также опосредуется через Th1 и Th17/23 пути [15].

Таким образом, существуют общие патогенетические механизмы возникновения и развития ВЗК и СпА.

Сосуществование СпА и ВЗК навело на мысль, что ВЗК ассоциированные СпА являются результатом трансформации локального иммунного процесса в кишечнике в системный ответ. Результаты исследования M. Rimbas и соавт. предполагают, что активация иммунной системы кишечника при определенных условиях может привести к генерации Т-клеточных клонов, которые из кишечника перемещаются в суставы [16]. Эти клоны способны к саморепликации и последующей индукции воспалительного процесса. Для реализации данного механизма необходимы некоторые условия. Во-первых, клоны Т-клеток из кишечника должны попасть в суставы. Во-вторых, необходимо присутствие в суставе значимого антигенного стимула, позволяющего клеткам реактивироваться. Наконец, иммунный ответ в кишечнике должен отвечать за воспалительные изменения, характерные для СпА. При ВЗК патологическая реактивность Т-клеток против антигенов активируется комменсальной флорой и вызывает хроническое кишечное воспаление. На поверхности дифференцированных Т-лимфоцитов происходит экспрессия молекул адгезии и хемокиновых рецепторов, ответственных за специфичный Т-клеточный хоминг [17]. В активированном состоянии эти клетки попадают в кровоток. В слизистой кишечника взаимодействие между $\alpha 4/\beta 7$ интегрином и его лигандом (молекула адгезии MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule 1)), экспрессирующемся на эндотелии вен [18], вызывает первичный роллинг и последующую остановку активированных Т-лимфоцитов. MadCAM-1 в норме экспрессируется на слизистой кишечника, и его экспрессия усиливается в усло-

виях воспаления [19]. Остановившись на поверхности кишечных венул, активированные Т-лимфоциты трансмигрируют через эндотелиальный слой и движутся в *lamina propria* [20]. Специфическое взаимодействие между $\alpha 4/\beta 7$ интегрином с MadCAM-1 и CCL-25 является основным для Т-клеточного хоминга в кишечник. Другие молекулы также участвуют в упомянутом процессе. Например, CD44, *very late antigen-4* (VLA-4, $\alpha 4/\beta 1$) и антиген-1, ассоциированный с лимфоцитарной функцией (*lymphocytes function associated antigen-1* (LFA-1, $\alpha L\beta 2$), экспрессируемые активированными Т-клетками, играют роль в рекрутировании Т-клеток в кишечник. Также в эндотелиальных клетках воспаленного кишечника усиливается экспрессия сосудистого активированного пептида-1 (*vascularactivatedpeptide-1* (VAP-1)), межклеточной молекулы адгезии 1 (*intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1)), сосудистой клеточной молекулы адгезии 1 (*vascularcelladhesionmolecule-1* (VCAM-1)) и различных подгрупп селектинов (Р- и Е селектины), которые связывают Р-селектин гликопротеин-1 (*P-selectinglycoprotein-1* (PSGL-1)) на Т-клетках [21]. Эти молекулы не являются специфичными для кишечника, но могут вовлекаться в хоминг активированных Т-лимфоцитов в другие органы. Т-клетки из лимфоидных структур кишечника экспрессируют паттерны молекул адгезии и ответственны за специфический кишечный хоминг. Однако при определенных условиях, они опосредуют выход активированных Т-клеток вне кишечника, например в синовиальную ткань.

В поддержании кишечного воспаления велика роль интестинальных микробов. Вероятно, кишечный микробиом имеет отношение и к развитию СпА на фоне ВЗК. В исследовании J.D. Taurog с соавт. показано, что крысы с гиперэкспрессией человеческого HLA-B27 спонтанно развивали кишечное воспаление и СпА [22]. Когда животные росли в стерильных условиях, воспаление у них не возникало. Однако как и кишечное воспаление, так и СпА развивались после того, как крысы попадали в обычные (нестерильные) условия [23], что указывает на то, что кишечный и суставной процессы зависят от присутствия бактерий в кишечнике.

Хотя многие попытки выделить живых патогенов из суставной жидкости при

РсА закончились неудачно, присутствие *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* и *typhimurium*, *Yersinia*- и *Shigella*-зависимых антигенов доказано в суставах при этой патологии. Предположительно кишечные антигены транспортируются в суставы моноцитами. Соответственно, макрофаги из *lamina propria* пациентов с ВЗК адгезируются к эндотелиальным клеткам синовиальной ткани [24]. Поэтому возможно, что рециркулирующие антиген-загруженные макрофаги могут обеспечивать антигенный стимул, нужный для поддержания активации Т-клеток и воспаления в суставах. Критическая роль антигенной стимуляции в патогенезе ВЗК-связанных СпА также поддерживается тесной ассоциацией между СпА и HLA-B27. Этот антиген обнаруживается у 75-95% пациентов со СпА [25]. Несмотря на сильную генетическую ассоциацию, патогенетическая роль HLA-B27 остается недостаточно ясной. Активация CD8+ Т-клеток и их вовлечение в процесс артрита происходит посредством специфических бактериальных антигенов, представляемых HLA-B27 [26]. Более того, было показано, что CD4+ Т-клетки, выделенные от пациентов с РсА, активируются бактериальными пептидами, презентируемыми с помощью HLA-B27 [27]. Исходя из этого возможно представить сценарий, в котором активированные CD4+ Т-клетки мигрируют в суставы из кишечника в ответ на презентирование HLA-B27 экспрессирующими макрофагами бактериальных антигенов. С другой стороны, представлены данные, демонстрирующие гомологичность между последовательностями HLA-B27 и антигенами, выделенными из вирусов и энтеробактерий [28]. Действительно, определенный уровень антигенной мимикрии может быть необходим для начала и/или поддержания воспалительного процесса, первоначально индуцируемого бактериальными антигенами. Интересно, что додекапептид, находящийся в хвосте HLA-B27, демонстрирует строгую гомологичность с последовательностью, находящейся в ДНК-примазе артритогенной бактерии *Chlamydia trachomatis* [29]. Это хорошо согласуется с наблюдением, что для ВЗК-обусловленных СпА характерны высокие титры ASCA (*anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies*) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) [30]. Действительно, pANCA пере-

крестно реагируют с ядерной мембраной нейтрофилов и протеинами *E. coli* [28], в то время как не обнаружено собственного антигена, который являлся бы мишенью для ASCA.

Эти данные указывают на то, что иммунный ответ первоначально вызывается бактериальными антигенами, а далее поддерживается перекрестной реактивностью с собственными антигенами. Однако в настоящее время нельзя говорить об одном возможном пути патогенеза СпА.

А активно обсуждается роль Th17 при ВЗК-зависимых СпА. Существуют доказательства, что Th17 играют роль в индукции и поддержании кишечного воспаления при БК, в то время как их роль при ЯК пока непонятна. ИЛ-17А и ИЛ-17F выражено экспрессируются в кишечнике пациентов с БК, и Th17 клетки индуцируют кишечное воспаление в различных мышинных моделях колита [31]. Аналогично выраженная экспрессия ИЛ-17 и увеличенное количество циркулирующих Th17 и Т клеток памяти обнаружены в синовиальной жидкости пациентов со СпА [32]. Ассоциация между Th17 клетками и ВЗК в дальнейшем подтверждается наблюдением, что мутации ИЛ-23 рецептора снижают риск развития ВЗК [33] и аналогичные мутации защищают от развития СпА [15]. Хотя функциональная роль ИЛ-23 рецепторных мутаций остается непонятной, абсолютно доказано, что ИЛ-23 играет критическую роль в Th17-опосредованном воспалении, и подразумевает, что Th17 клетки могут отражать общий патогенетический механизм как для ВЗК, так и для СпА [32].

Активно изучается влияние других цитокинов на развитие СпА при ВЗК. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) – провоспалительный цитокин, экспрессируемый в lamina propria пациентов с ВЗК, РА и СпА. Роль ФНО- α в ВЗК-зависимых СпА изучалась на мышинных моделях $Tnf^{\Delta ARE}$, которые характеризуются высокой экспрессией ФНО- α . Эти мыши развивают ВЗК-подобный воспалительный процесс в кишечнике и артрит [34]. Селективной экспрессии TNF α RI в кишечных миофибробластах и синовиальных фибробластах было достаточно, чтобы возобновить кишечное воспаление и СпА у $Tnf^{\Delta ARE}$ -TNF α RI нокаутных мышей TNF α RI. Обнаружено, что общей мишенью для ФНО- α являются фибробласты синовиальной оболоч-

ки и кишечника. Кишечные миофибробласты и синовиальные фибробласты экспрессируют высокие уровни внеклеточных матрикс-деградирующих металлопротеиназ (ММП – matrix-degrading metalloproteinase) -9 и -3 параллельно со снижением уровня тканевого ингибитора MMPs-1 (TIMP-1) в ответ на ФНО- α стимуляцию, которая была частично ответственной за тканевое повреждение, наблюдаемое как в суставах, так и в кишечнике [35].

Субклиническое воспаление кишечника присутствует примерно у 2/3 пациентов со СпА. Несмотря на прогресс в понимании взаимосвязи между воспалением в кишечнике и суставах, остается еще много нерешенных вопросов [36].

Примерно 50-60% пациентов со СпА имеют микроскопические признаки воспаления, при этом чаще всего изменения соответствуют таковым при БК. Изучалась возможность создания модели, предсказывающей развитие микроскопического воспаления кишечника при аксиальном СпА с использованием клинических и биологических параметров [37]. В исследование были включены 65 пациентов, у 49 диагностировали аксиальный СпА с или без периферических проявлений, у 16 – периферический СпА без аксиальных проявлений. В целом, 46,2% пациентов имели микроскопическое воспаление в кишечнике. Острое воспаление обнаружено у 16,9% пациентов, хроническое – у 29,2%. Воспаление было локализовано в 50% случаев в подвздошной кишке, в 23,3% - в толстой кишке и в 26,7% - в толстой и подвздошной одновременно. Отмечалось строгое соответствие между макро- и микроскопическими данными. У 18 из 30 пациентов с микроскопическими признаками воспаления были найдены такие макроскопические аномалии как эритема, отек, разрыхление слизистой, эрозирование, язвообразование, формирование грануляций и камнеобразование. С целью поиска предикторов микроскопического воспаления кишечника у пациентов с аксиальным СпА был выполнен мультивариантный анализ. Для 45 из 49 пациентов с микроскопическим воспалением кишечника ассоциировались мужской пол (OR 8,9, 95%CI 1,18-67,37), высокий уровень BASDAI (OR 2,05, 95%CI 1,06-3,95), BASMI (OR 1,94, 95%CI 1,18-3,19), молодой возраст (OR 0,85, 95%CI 0,75-0,97). Окончательный вариант разработанной моде-

ли имел чувствительность 81,8% и специфичность 78,3% для детекции микроскопического воспаления в кишечнике при аксиальном СпА. Не обнаружено строгой ассоциации между HLA-B27 статусом, использованием НПВП, курением, наличием периферического артрита, энтезита, семейного анамнеза по СпА, увеита и псориаза с развитием микроскопических признаков воспаления в кишечнике.

Несмотря на предполагаемую связь между использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и кишечным воспалением, ассоциации между НПВП и обострениями ВЗК не могут быть полностью ясны, так как в двух исследованиях у пациентов с ВЗК, получавших ЦОГ-2 ингибиторы (целикоксиб, эторикоксиб) или плацебо [38], не получено значительных различий в частоте обострений воспалительного процесса. В другом исследовании также отмечена одинаковая частота воспалений кишечника у пациентов, получавших и не получавших НПВП [39].

Интересны результаты проспективного наблюдения за пациентами с признаками СпА, которое выявило микроскопическое воспаление кишечника как значимый фактор риска развития АС [37]. Установлено, что эволюция раннего доклинического АС в классический АС ассоциировалась с кишечным воспалением в начале болезни, а ремиссия суставного и аксиального синдромов ассоциировалась с купированием воспаления в кишечнике.

В исследовании Hascelik G. с соавт. [40] 65 пациентам со СпА выполнена илеоколоноскопия с последующим гистопатологическим анализом. 46,2% пациентов со СпА имели воспаление при микроскопии кишечника. При аксиальном СпА с воспалением в кишечнике были ассоциированы такие признаки как мужской пол (OR=8,9; $p=0,035$), высокая активность болезни по индексу BASDAI (OR=2,05; $p=0,032$), ограничение подвижности позвоночника по индексу BASMI (OR=1,94; $p=0,009$), молодой возраст (OR=0,85; $p=0,013$). Не было выявлено ассоциации воспаления в кишечнике с серопозитивностью по HLA-B27, наличием периферического артрита, энтезита, увеита, псориаза, приемом НПВП и семейным анамнезом по СпА. Не было получено различий между частотой воспаления в кишечнике у пациентов с дорентгенологическим аксиальным СпА и АС.

Обнаружены различия между поражением аксиального скелета при АС, ПА и ВЗК с одинаковой продолжительностью болезни. Пациенты с первичным АС оказались значительно моложе ($p=0,01$), чем в двух других группах, а также чаще имели воспалительную боль в спине и боль в КПС ($p=0,05$). У пациентов с ПА чаще наблюдались дактилиты, энтезиты и периферический артрит ($p=0,05$). Подвижность позвоночника была в большей степени ограничена у пациентов с АС ($p=0,001$). Индекс BASRI также был выше у пациентов с АС. Индексы BASDAI, BASFI и ASQoL были сопоставимы в трех группах. Авторы сделали вывод о том, что пациенты с первичным АС имели более выраженное поражение осевого скелета, чем пациенты с ПА или ВЗК. Функциональная активность, активность заболевания и качество жизни пациентов были сопоставимы в группах обследованных пациентов [41, 42].

Изучена взаимосвязь между диетой и активностью болезни, а также наличием гастроинтестинальных симптомов у пациентов с АС. Не обнаружено корреляции между диетой и активностью заболевания. В целом около 27% пациентов отмечали наличие гастроинтестинальных проблем при нарушении диеты. Около 30% пациентов с болью в ЖКТ имели большую активность болезни и более тяжелый функциональный статус по индексам BASDAI и BASFI ($p<0,01$ и $p=0,01$, соответственно). Пациенты, испытывающие боль в ЖКТ, чаще употребляли овощи и реже молоко. Не отмечено корреляции между использованием НПВП и гастроинтестинальными симптомами. В регрессионной модели BASDAI и употребление овощей были независимыми и статистически значимыми предикторами гастроинтестинальной боли. Таким образом, не установлено корреляций между диетой и активностью болезни. Однако корреляция между диетой и гастроинтестинальной болью была обнаружена. Гастроинтестинальные проблемы также характерны для пациентов с АС независимо от использования НПВП [43].

При псориазе неалкогольное поражение печени наблюдается в половине случаев, болезнь Крона – у 0,5%, а целиакия – у 0,2-4,3% пациентов. Эти ассоциации можно объяснить общими генетическими чертами, а также общими патогенетическими путями [41].

Кишечник играет важную роль в патогенезе многих ревматических заболеваний.

Это характерно и для СпА, т.к. илеоколоноскопические исследования выявляют наличие гистологического воспаления кишечника более чем у половины пациентов. Кроме того, у пациентов со СпА в 20% случаев наблюдается эволюция воспаления в кишечнике от субклинического воспаления вначале, что подтверждает связь между процессами в кишечнике и суставах. Хроническое воспаление кишечника может быть первым признаком БК, а раннее адекватное лечение кишечного воспаления может предотвратить его эволюцию. Лекарственные средства, применяемые при СпА, могут быть как вредными (НПВП), так и полезными (базисные препараты, ГКС, биологические агенты) для кишечника. Существуют публикации о том, что воспаление тонкого и толстого кишечника при СпА является частью ятрогенного СОХ-2 опосредованного повреждения. Таким образом, есть ряд спорных моментов во взаимоотношениях суставного и кишечного воспаления [16].

L. Van Praet и соавт. оценили частоту воспаления кишечника и его ассоциацию с активностью болезни, функциональным статусом и качеством жизни пациентов с АС [37]. Клинические и демографические параметры, BASDAI, BASFI, SF-36 сравнивались между пациентами с и без макроскопическим воспалением в кишечнике. Колоноскопия выявила макроизменения у 9 пациентов и нормальную слизистую у 16 пациентов. При гистологическом исследовании 20 пациентов из 25 имели воспаление кишечника, в основном, илеальное. У пациентов с макроскопическим воспалением были выше уровни BASDAI ($p < 0,05$), SF-36, подвижность грудной клетки была более ограничена, продолжительность утренней скованности была большей. С-реактивный белок и СОЭ были одинаковы в группах. Таким образом, при АС имеет место воспалительный процесс в кишечнике, выявляемый гистологически. Активный АС должен поводом для обследования кишечника даже при отсутствии характерных жалоб [16].

Использование аутоантител в диагностике спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника

Одними из первых при СпА были изучены антисахаромицетные антите-

ла (anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) и pANCA- перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела, при этом установлено повышение содержания ASCA IgA антител при АС [44]. В меньшей степени, но выше, чем у доноров крови оказалось содержание pANCA. Присутствие изученных антител не было связано с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта [45]. ASCA были предложены в качестве первого специфического сывороточного маркера СпА [46]. Наибольший уровень данных антител наблюдался при АС, в меньшей степени они были характерны для ПА. Обращает на себя внимание факт преобладания данных антител при АС и ПА по сравнению с РА и здоровыми лицами. Диагностически значимые количества антител касались IgA, в то время как уровни IgG значительно не повышались. Несмотря на то, что ASCA антитела являются маркерами БК, при СпА не было выявлено корреляций между содержанием IgA-ASCA и поражением кишечника [46].

В исследовании Andretta M.A. и соавт. у 70 пациентов со СпА проведен скрининг на наличие ASCA классов IgA и IgG, антител к эндомизию (anti-endomysia antibodies (EmA-IgA)). Обнаружено 18,6% пациентов позитивных по IgA-ASCA и 5,2% позитивных по этому виду антител в контрольной группе ($p = 0,031$) [47].

Примерно 30% пациентов с БК, а также менее 8% - с ЯК демонстрируют гуморальные аутоиммунные реакции в отношении поджелудочной железы, что подтверждается непрямой иммунофлуоресценцией [48]. С помощью иммуноблотинга и масс-спектрометрии был открыт основной гликопротеин мембраны зимогенных гранул – гликопротеин 2 (GP2), ставший главным аутоантигеном панкреатических аутоантител [48]. Экспрессия GP2 была обнаружена в участках воспаленного кишечника, объясняя ранее непонятные противоречия между панкреатическим аутоиммунитетом и кишечным воспалением. Полученные недавние данные указывают, что GP2 является специфическим рецептором клеток микроскладок кишечных Пейеровых бляшек, которые, как считается, представляют собой первичные сайты воспаления при БК [48]. Новые ИФА тесты, использующие рекомбинантный GP2 в качестве твердофазного антигена, доказали присутствие IgA и IgG анти-GP2

антител и выявили ассоциацию как IgA анти-GP2, так и IgG анти-GP2 со специфическим клиническим фенотипом при БК. Также GP2 играет важную роль в модуляции врожденного и приобретенного кишечного иммунитета. Таким образом, GP2 является новым специфическим маркером ВЗК, а именно БК. Его роль в иммунопатогенезе ВЗК признана и продолжает изучаться [48].

Подходы к лечению спондилоартритов, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника

Первые публикации об успешной терапии СпА, ассоциированных с ВЗК (в частности АС, ассоциированный с БК) с применением блокаторов ФНО- α появились более 10 лет назад, а первым препаратом, используемым для успешной терапии пациентов, стал инфликсимаб в дозе 5 мг/кг [9].

В исследовании S. Generini оценивалась эффективность блокаторов ФНО- α в когорте пациентов с БК-ассоциированным СпА. Исследователи сравнили эффективность инфликсимаба по отношению к стандартной терапии [49]. Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг по схеме назначался 16 пациентам с активной БК. При достижении ремиссии пациенты лечились поддерживающей дозой 3 мг/кг каждые 6-8 недель. 8 пациентов находились в клинической ремиссии на начало исследования. Результаты исследования показали значительную редукцию BASDAI и боли в спине в группе пациентов, получавших лечение инфликсимабом по сравнению с традиционной терапией [50].

Использование адалимумаба показало аналогичные результаты. Мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имело целью оценить эффективность и безопасность назначения адалимумаба в дозе 40 мг. На 12 и 24 неделе было обнаружено, что назначение адалимумаба значительно эффективнее, чем плацебо в отношении достижения ASAS20 [51]. Более того, долговременная эффективность режима адалимумаба в лечении ВЗК-зависимых СпА недавно была подтверждена в 2-летнем наблюдении за пациентами после инициального лечения [52].

Таким образом, СпА и ВЗК, безусловно, заболевания, связанные друг с другом. В отдельных случаях сложно ответить на вопрос,

является ли СпА внекишечным проявлением ВЗК или же ВЗК представляет собой осложнение СпА. Учитывая субклинический характер воспаления как в кишечнике, так и в опорно-двигательном аппарате, даже анамнестические сведения не могут помочь в установлении первичности процесса.

Иммунологические механизмы, связывающие кишечное и суставное воспаление, продолжают изучаться. Тот факт, что в большинстве случаев кишечное воспаление предшествует СпА привело к гипотезе, что воспалительный процесс первично локализован в кишечнике, а затем он перемещается в другие области. Однако в некоторых случаях СпА предшествуют ВЗК, указывая, что другие иммунологические процессы могут связывать воспаление в кишечнике и воспалительный процесс во внекишечных областях [5].

Заключение

1. СпА и ВЗК – взаимосвязанные заболевания, имеющие общие иммунопатогенетические механизмы.

2. Иммунологические механизмы, связывающие кишечное и суставное воспаление, продолжают изучаться.

3. Антитела к GP2 являются новым маркером для диагностики ВЗК, однако их роль при СпА пока не известна.

4. Ингибиторы ФНО- α демонстрируют эффективность в лечении как СпА, так и ВЗК, подтверждая сходство патогенеза данных заболеваний и указывая на возможность единого терапевтического подхода при их сочетании.

Литература

1. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy / M. Leirisalo-Repo [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1994 Jan. – Vol. 37, N 1. – P. 2331.
2. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease / N. Turkcapar [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2006 May. – Vol. 26, N 7. – P. 663–668.
3. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects / H. Mielants [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1995 Dec. – Vol. 22, N 12. – P. 2273–2278.
4. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joints / H. Mielants [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1995 Dec. – Vol. 22, N 12. – P. 2274–2284.
5. Common immunologic mechanisms in inflammatory

- bowel disease and spondyloarthropathies / M. C. Fantini [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009 May. – Vol. 15, N 20. – P. 2472–2478.
6. Clinical features of inflammatory joint and spine manifestations in Crohn's disease / H. Munch [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 1986 Jun. – Vol. 33, N 3. – P. 123–127.
7. Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study / R. D'Inca [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2009 Aug. – Vol. 41, N 8. – P. 565–569.
8. Prevalence of spondylarthritides in Turkish patients with inflammatory bowel disease / A. Beslek [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2009 Jun. – Vol. 29, N 8. – P. 955–957.
9. Rebello, A. Association of ankylosing spondylitis and Crohn's disease successfully treated with infliximab / A. Rebello, S. Leite, J. Cotter // *BioDrugs.* – 2010 Dec. – Vol. 24, suppl. 1. – P. 37–39.
10. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases / L. K. Brakenhoff [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2010 Sep. – Vol. 4, N 3. – P. 257–268.
11. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women / W. Q. Li [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013 Jul. – Vol. 72, N 7. – P. 1200–1205.
12. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort / S. R. Vavricka [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011 Jan. – Vol. 106, N 1. – P. 110–119.
13. Abraham, C. Inflammatory bowel diseases / C. Abraham, J. H. Cho // *N. Engl. J. Med.* – 2009 Nov. – Vol. 361, N 21. – P. 2066–2078.
14. Cho, J. H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases / J. H. Cho // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008 Jun. – Vol. 8, N 6. – P. 458–466.
15. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms / F. Van den Bosch [et al.] // *Lancet.* – 2000 Nov. – Vol. 356, N 9244. – P. 1821–1822.
16. Rimbras, M. Bowel lesions in spondylarthritides // M. Rimbras, M. Marinescu, M. R. Voiosu // *Rom. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 75–85.
17. Campbell, D. J. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues / D. J. Campbell, E. C. Butcher // *J. Exp. Med.* – 2002 Jan. – Vol. 195, N 1. – P. 135–141.
18. Alpha 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow / C. Berlin [et al.] // *Cell.* – 1995 Feb. – Vol. 80, N 3. – P. 413–422.
19. Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, alpha4beta7/MadCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease / H. S. Souza [et al.] // *Gut.* – 1999 Dec. – Vol. 45, N 6. – P. 856–863.
20. Gut associated lymphoid tissue-primed CD4+ T cells display CC9-dependent and -independent homing to the small intestine / H. Stenstad [et al.] // *Blood.* – 2006 May. – Vol. 107, N 9. – P. 3447–3454.
21. Salmi, M. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD / M. Salmi, S. Jalkanen // *Inflamm. Bowel Dis.* – 1998 May. – Vol. 4, N 2. – P. 149–156.
22. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats / J. D. Taurog [et al.] // *Exp. Med.* – 1994 Dec. – Vol. 180, N 6. – P. 2359–2364.
23. Rath, H. C. Differential induction of colitis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized with *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli* / H. C. Rath, K. H. Wilson, R. B. Sartor // *Infect. Immun.* – 1999 Jun. – Vol. 67, N 6. – P. 2969–2974.
24. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects / H. Mielants [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1995 Dec. – Vol. 22, N 12. – P. 2266–2272.
25. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study) / O. Palm [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2002 Mar. – Vol. 29, N 3. – P. 511–515.
26. Kuon, W. Identification of HLA-B27-restricted peptides in reactive arthritis and other spondyloarthropathies: computer algorithms and fluorescent activated cell sorting analysis as tools for hunting of HLA-B27-restricted chlamydial and autologous crossreactive peptides involved in reactive arthritis and ankylosing spondylitis / W. Kuon, J. Sieper // *Rheum. Dis. Clin. Nih. Am.* – 2003 Aug. – Vol. 29, N 3. – P. 595–611.
27. Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry / A. Thiel [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000 Dec. – Vol. 43, N 12. – P. 2834–2842.
28. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope / O. Cohavy [et al.] // *Infect. Immun.* – 2000 Mar. – Vol. 68, N 3. – P. 1542–1548.
29. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins / M. Ramos [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002 Oct. – Vol. 277, N 40. – P. 37573–37581.
30. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study / M. L. Mundwiler [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, N 6. – P. R177.
31. Regulation of gut inflammation and Th17 cell response by interleukin-21 / D. Fina [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008 Apr. – Vol. 134, N 4. – P. 1038–1048.
32. Increased number of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides / C. Jandus [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008 Aug. – Vol. 58, N 8. – P. 2307–2317.
33. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene / R. H. Duerr [et al.] // *Science.* – 2006 Dec. – Vol. 314, N 5804. – P. 1461–1463.
34. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies / D. Kontoyannis [et al.] // *Immunity.* – 1999 Mar. – Vol. 10, N 3. – P. 387–398.
35. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases / M. Armaka [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008 Feb. – Vol. 205, N 2. – P. 331–337.
36. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future / L. Van Praet [et al.] // *Curr.*

- Rheumatol. Rep. – 2011 Oct. – Vol. 13, N 5. – P. 409–415.
37. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model / L. Van Prae [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013 Mar. – Vol. 72, N 3. – P. 414–417.
 38. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study / W. J. Sandborn [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006 Feb. – Vol. 4, N 2. – P. 203–211.
 39. Mielants, H. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis: pathogenic aspects and therapeutic consequences / H. Mielants. – Ghent : Ghent University, 1988. – 357 p.
 40. Association of macroscopic gut inflammation with disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis / G. Hascelik [et al.] // Rheumatol. Int. – 2009 May. – Vol. 29, N 7. – P. 755–758.
 41. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract / P. Gisondi [et al.] // Dermatol. Ther. – 2010 Mar-Apr. – Vol. 23, N 2. – P. 155–159.
 42. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease / R. Perez Alaminos [et al.] // J. Rheumatol. – 2011 Aug. – Vol. 38, N 8. – P. 1656–1660.
 43. Sundström, B. Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis / B. Sundström, S. Wållberg-Jonsson, G. Johansson // Clin. Rheumatol. – 2011 Jan. – Vol. 30, N 1. – P. 71–76.
 44. Anti-saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy / I. E. Hoffman [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2003 May. – Vol. 62, N 5. – P. 455–459.
 45. Rimbras, M. Bowel lesions in spondyloarthritides / M. Rimbras, M. Marinescu, M. R. Voiosu // Rom. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 75–85.
 46. Inflammatory bowel disease-specific autoantibodies in HLA-B27-associated spondyloarthropathies: increased prevalence of ASCA and pANCA / H. P. Torok [et al.] // Digestion. – 2004. – Vol. 70, N 1. – P. 49–54.
 47. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) and anti-endomysial antibodies in spondyloarthritis / M. A. Andretta [et al.] // Rheumatol. Int. – 2012 Feb. – Vol. 32, N 2. – P. 551–554.
 48. Glycoprotein 2 antibodies in Crohn's disease / D. Roggenbuck [et al.] // Adv. Clin. Chem. – 2013. – Vol. 60. – P. 187–208.
 49. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations / S. Generini [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004 Dec. – Vol. 63, N 12. – P. 1664–1669.
 50. Differences in the incidence of flares or the new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents / J. Braun [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007 May. – Vol. 57, N 4. – P. 6339–6347.
 51. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from ATLAS trial / D. Van der Heijde [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009 Jun. – Vol. 68, N 6. – P. 922–929.
 52. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / D. van der Heijde [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006 Jul. – Vol. 54, N 7. – P. 2136–2146.

Поступила 11.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy. Arthritis Rheum. 1994 Jan;37(1):23-31.
2. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, Ozden A, Duman M. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. Rheumatol Int. 2006 May;26(7):663-8.
3. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. J Rheumatol. 1995 Dec;22(12):2273-8.
4. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Gyselsbrecht L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joints. J Rheumatol. 1995 Dec;22(12):2279-84.
5. Fantini MC, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondyloarthropathies. World J Gastroenterol. 2009 May;15(20):472-78.
6. Münch H, Purrmann J, Reis HE, Bertrams J, Zeidler H, Stolze T, Miller B, Korsten S, Cremers J, Strohmeyer G. Clinical features of inflammatory joint and spine manifestations in Crohn's disease. Hepatogastroenterology. 1986 Jun;33(3):123-7.
7. D'Inca R, Podsiadek M, Ferronato A, Punzi L, Salvagnini M, Sturmiolo GC. Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study. Dig Liver Dis. 2009 Aug;41(8):565-9.
8. Beslek A, Onen F, Birlık M, Akarsu M, Akar S, Sari I, Gurler O, Akpinar H, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of spondyloarthritis in Turkish patients with inflammatory bowel disease. Rheumatol Int. 2009 Jun;29(8):955-7.
9. Rebelo A, Leite S, Cotter J. Association of ankylosing spondylitis and Crohn's disease successfully treated with infliximab. BioDrugs. 2010 Dec 14;24 Suppl 1:37-9.
10. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TW, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis. 2010 Sep;4(3):257-68.

11. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1200-5.
12. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9.
13. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med*. 2009 Nov;361(21):2066-78.
14. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jun;8(6):458-66.
15. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet*. 2000 Nov;356(9244):1821-2.
16. Rimbras M, Marinescu M, Voiosu MR. Bowel lesions in spondyloarthritis. *Rom J Intern Med*. 2009;47(1):75-85.
17. Campbell DJ, Butcher EC. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues. *J Exp Med*. 2002 Jan;195(1):135-41.
18. Berlin C, Bargatzke RF, Campbell JJ, von Andrian UH, Szabo MC, Hasslen SR, Nelson RD, Berg EL, Erlandsen SL, Butcher EC. Alpha 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell*. 1995 Feb;80(3):413-22.
19. Souza HS, Elia C, Spencer J, MacDonald T. Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, alpha4beta7/MadCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1999 Dec;45(6):856-63.
20. Stenstad H, Ericsson A, Johansson-Lindbom B, Svensson M, Marsal J, Mack M, Picarella D, Soler D, Marquez G, Briskin M, Agace WW. Gut associated lymphoid tissue-primed CD4+ T cells display CC9-dependent and -independent homing to the small intestine. *Blood*. 2006 May;107(9):3447-54.
21. Salmi M, Jalkanen S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 1998 May;4(2):149-56.
22. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, Balish E, Hammer RE. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994 Dec;180(6):2359-64.
23. Rath HC, Wilson KH, Sartor RB. Differential induction of colitis in HLA-B27 transgenic rats selectively colonized with *Bacteroides vulgatus* or *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1999 Jun;67(6):2969-74.
24. Mielants H, Veys EM, De Vos M, Cuvelier C, Goemaere S, De Clercq L, Schatteman L, Elewaut D. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol*. 1995 Dec;22(12):2266-72.
25. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):511-5.
26. Kuon W, Sieper J. Identification of HLA-B27-restricted peptides in reactive arthritis and other spondyloarthropathies: computer algorithms and fluorescent activated cell sorting analysis as tools for hunting of HLA-B27-restricted chlamydial and autologous crossreactive peptides involved in reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 Aug;29(3):595-611.
27. Thiel A, Wu P, Lauster R, Braun J, Radbruch A, Sieper J. Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry. *Arthritis Rheum*. 2000 Dec;43(12):2834-42.
28. Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Weil B, Eggen ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun*. 2000 Mar;68(3):1542-8.
29. Ramos M, Alvarez I, Sesma L, Logean A, Rognan D, López de Castro JA. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *J Biol Chem*. 2002 Oct;277(40):37573-81.
30. Mundwiler ML, Mei L, Landers CJ, Reveille JD, Targan S, Weisman MH. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R177.
31. Fina D, Sarra M, Fantini MC, Rizzo A, Caruso R, Caprioli F, Stolfi C, Cardolini I, Dottori M, Boirivant M, Pallone F, MacDonald TT, Monteleone G. Regulation of gut inflammation and Th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):1038-48.
32. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased number of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondyloarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2307-17.
33. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barnada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006 Dec;314(5804):1461-3.
34. Kontoyannis D, Pazarakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity*. 1999 Mar;10(3):387-98.
35. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med*. 2008 Feb;205(2):331-7.
36. Van Praet L, Van den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: past, present, and future. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Oct;13(5):409-15.
37. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, Glorieux E, Peeters H, Mielants H, De Vos M, Cuvelier C, Elewaut D. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a

- multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):414-7.
38. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, Kent JD, Bloom BJ. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 Feb;4(2):203-11.
39. Mielants H. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis: pathogenic aspects and therapeutic consequences. Ghent: Ghent University; 1988. 357 p.
40. Hascelik G, Oz B, Olmez N, Memis A, Yoruk G, Unsal B, Ekinci N. Association of macroscopic gut inflammation with disease activity, functional status and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009 May;29(7):755-8.
41. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther.* 2010 Mar-Apr;23(2):155-9.
42. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, Arturi P, Vazquez-Mellado J, Sampaio-Barros PD, Flores D, Burgos-Vargas R, Santos H, Chavez-Corrales JE, Palleiro D, Gutierrez MA, Vieira-Sousa E, Pimentel-Santos FM, Paira S, Berman A, Moreno-Alvarez M, Collantes-Estevez E. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol.* 2011 Aug;38(8):1656-60.
43. Sundström B, Wällberg-Jonsson S, Johansson G. Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011 Jan;30(1):71-6.
44. Hoffman IE, Demetter P, Peeters M, De Vos M, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Anti-saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2003 May;62(5):455-9.
45. Rimbaş M, Marinescu M, Voiosu MR. Bowel lesions in spondyloarthritides. *Rom J Intern Med.* 2009;47(1):75-85.
46. Török HP, Glas J, Gruber R, Brumberger V, Strasser C, Kellner H, Märker-Hermann E, Folwaczny C. Inflammatory bowel disease-specific autoantibodies in HLA-B27-associated spondyloarthropathies: increased prevalence of ASCA and pANCA. *Digestion.* 2004;70(1):49-54.
47. Andretta MA, Vieira TD, Nishiara R, Skare TL. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) and anti-endomysial antibodies in spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2012 Feb;32(2):551-4.
48. Roggenbuck D, Reinhold D, Werner L, Schierack P, Bogdanos DP, Conrad K. Glycoprotein 2 antibodies in Crohn's disease. *Adv Clin Chem.* 2013;60:187-208.
49. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, Del Rosso A, Viscido A, Galletti B, Fazzi M, Tonelli F, Matucci-Cerinic M. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1664-9.
50. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J. Differences in the incidence of flares or the new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007 May;57(4):639-47.
51. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, Dijkmans BA, Mease PJ, Davis JC Jr. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):922-9.
52. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2136-46.

Received 11.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Петрович Д.М. – соискатель кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская государственная медицинская академия последипломного образования»;

Кундер Е.В. – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «Белорусская государственная медицинская академия последипломного образования»;

Волкова М.В. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра внутренних болезней №2. E-mail: margovolkova@gmail.com – Волкова Маргарита Васильевна.

© НОВАК Н.В., БАЙТУС Н.А., 2016

АНАЛИЗ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА И ПЛОМБИРОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

НОВАК Н.В.*, БАЙТУС Н.А.**

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Республика Беларусь

**Клиника УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 19-26.

THE ANALYSIS OF PHYSICAL-MECHANICAL CHARACTERISTICS OF HARD DENTAL TISSUES AND FILLING MATERIALS

NOVAK N.V.*, BAYTUS N.A.**

*State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

**Clinic of Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):19-26.

Резюме.

Основной целью стоматологического лечения является качественное пломбирование дефектов твердых тканей зубов различной этиологии, которое предполагает восстановление анатомической и функциональной целостности зубов на длительный срок. Долговечность пломб в основном определяется совокупностью таких физико-механических свойств стоматологических материалов, как прочность на сжатие и на изгиб, твердость, истираемость. Одним из свойств материалов, которое может быть использовано в стоматологическом материаловедении для прогнозирования как износостойкости материала, так и его способности истирать расположенные напротив зубные структуры, является твердость. Цель исследования - систематизация информации по различным методам изучения микротвердости и физико-механическим характеристикам эмали, дентина и разных пломбировочных материалов. Анализ литературы показал, что в зависимости от способа определения различают следующие виды твердости: склерометрическая (твердость при царапании), абразивная (твердость при сошлифовывании), твердость (микротвердость) при вдавливании. В статье подробно описаны методы Мооса и Брейтгаупта, Шора, Бринелля, Роквелла, Виккерса, Кнупа и другие. Проводя параллель между лабораторными исследованиями по изучению микротвердости тканей зуба и пломбировочных материалов и клиническими наблюдениями отмечено, что большую продолжительность срока службы имеют пломбы из амальгамы и композиционных материалов, хотя микротвердость этих материалов меньше микротвердости эмали зубов в среднем в 3 раза. С другой стороны, цементы имеют более высокую микротвердость по сравнению с композитами и амальгамой, хотя эффективность их клинического применения достаточно низкая. Анализ литературных данных позволил сделать вывод о том, что микротвердость пломбировочного материала, обеспечивающего качественное и долгосрочное пломбирование, необязательно должна быть близкой к микротвердости эмали.

Ключевые слова: физико-механические свойства, твердые ткани зуба, пломбировочные материалы.

Abstract.

The main goal of dental treatment is a high-quality filling of dental hard tissues defects of various etiology, which implies the restoration of the anatomical and functional integrity of the teeth for a long period. The durability of the seals is largely determined by a combination of physical and mechanical properties of dental materials, such as the compressive and flexural strength, hardness, abrasion. One of the materials properties that can be used in the dental

materials science to predict both the wear resistance of the material and its ability to abrade the opposite disposed tooth structure is hardness. The purpose of the study is the systematization of information on different methods of studying the microhardness and physico-mechanical properties of the enamel, dentin and different filling materials. The analysis of the existing literature has shown that, depending on the way of determination the following types of hardness are distinguished: sclerometric (scratching hardness), abrasive (grinding hardness), impression hardness (microhardness). The article describes in detail the methods of Moohs, Shore, Brinell, Rockwell, Vickers, Knoop and others. Drawing a parallel between the laboratory studies on the microhardness of dental tissues and filling materials and clinical observations it has been noticed that amalgam and composite materials fillings have a longer duration of service life, although the microhardness of these materials is on the average 3 times less than that of the tooth enamel. On the other hand, cements have a higher microhardness as compared to composites and amalgams, though the efficiency of their clinical application is rather low. The analysis of the published literature data enabled the conclusion that the microhardness of the filling material, providing high-quality and long-term sealing, does not have to be obligatorily close to the microhardness of enamel.

Key words: physico-mechanical characteristics, dental hard tissues, filling materials.

Основной целью стоматологического лечения является качественное пломбирование дефектов твердых тканей зубов различной этиологии, которое предполагает восстановление анатомической и функциональной целостности зубов на длительный срок [1, 2].

Долговечность пломб в основном определяется совокупностью таких физико-механических свойств стоматологических материалов, как прочность на сжатие и на изгиб, твердость, истираемость [3]. На продолжительность срока службы пломбы также оказывают влияние и аналогичные свойства зубных тканей, оценка которых представляет значительные трудности. Приведенные в литературе результаты исследования физико-механических свойств образцов зубных тканей достаточно противоречивы, поскольку зачастую имеют место погрешности в изготовлении образцов правильной геометрической формы с исходными небольшими размерами [4-9]. Поэтому нашло широкое применение изучение свойств твердых тканей на шлифах образцов зубов [3].

Цель исследования - систематизация информации по различным методам изучения микротвердости и физико-механическим характеристикам эмали, дентина и различных пломбировочных материалов.

Микротвердость и методы ее оценки

Одним из свойств материалов, которое может быть использовано в стоматологическом материаловедении для прогнозирования как износостойкости материала, так и его способности истирать расположенные напротив зубные структуры, является твердость.

Под твердостью обычно понимают свойство материала оказывать сопротивление при местных контактных воздействиях пластической деформации или хрупкому разрушению в поверхностном слое при определенных условиях испытания [3, 10-13].

По решению Международной организации технических норм и стандартов (ISO) показатель твердости включен в перечень обязательных параметров, характеризующих стоматологические материалы [14-17].

Поскольку при различном характере воздействия поверхность тела ведет себя различным образом, трудно указать достаточно объективную и однозначную характеристику твердости.

В ряде случаев твердость поверхности тела оценивают отношением работы, затраченной на разрушение, к единице площади вновь образованной поверхности (поскольку при разрушении происходит увеличение поверхности тела).

Существенно, что при различных способах воздействия фактически затрачиваемая на разрушение работа также может отличаться. Поэтому в исследовательской практике получили распространение условные методы оценки твердости материалов [10].

В зависимости от способа определения различают следующие виды твердости:

- склерометрическая (твердость при царапании);
- абразивная (твердость при сошлифовывании);
- твердость (микротвердость) при вдавливании [18].

В минералогии используют шкалы твер-

дости, в которых числами в возрастающем порядке обозначены материалы, расположенные таким образом, что каждый последующий способен оставлять царапину на предыдущем. Крайними в этих шкалах являются тальк и алмаз. Расположение минералов в шкалах твердости Мооса и Брейтгаупта приведены в таблице 1.

В технике применяются методы определения твердости, основанные на измерении размеров лунок, получаемых при вдавливании в поверхность испытуемого материала стальных шариков, алмазных конусов или призм.

Определение твердости по Бринеллю является одним из самых давних методов изучения твердости металлов. Твердость по

Таблица 1 – Расположение минералов в шкалах твердости Мооса и Брейтгаупта

Наименование минерала	Показатель твердости	
	по Моосу	по Брейтгаупту
Тальк	1	1
Гипс	2	2
Слюда	-	3
Известковый шпат	3	4
Плавиновый шпат	4	5
Апатит	5	6
Роговая обманка	-	7
Полевой шпат	6	8
Кварц	-	9
Топаз	8	10
Корунд	9	11
Алмаз	10	12

Для определения твердости по этому методу исследуемый материал царапают эталонными образцами. Таким образом, материал оценивается как более мягкий по сравнению с эталоном, оставившим на нем царапину и более твердым по сравнению с эталоном, на котором он сам оставляет след, а значение твердости определяется порядковым номером тех минералов, между которыми располагается испытуемый материал.

Шкалы Мооса и Брейтгаупта носят условный характер и позволяют оценить только относительную мягкость или твердость материала.

Метод Шора относится к динамическим способам определения твердости по «отскоку». При этом число твердости определяется по высоте, на которую подскакивает боек определенного веса с алмазным наконечником после свободного падения с определенной высоты на горизонтально расположенную поверхность испытуемого материала. Твердость выражается в условных единицах и определяется положением стрелки на измерительной шкале прибора.

Бринеллю определяется путем вдавливания закаленного стального шарика при конкретной нагрузке в отполированную поверхность металла и измерения диаметра углубления после удаления индентора. При этом нагрузка делится на площадь поверхности вдавливания (отпечатка). Этот коэффициент называют твердостью по Бринеллю (ВНН). Чем меньше вдавливание при определенной нагрузке, тем больше коэффициент ВНН, и соответственно, тем тверже исследуемый материал.

Метод Бринелля широко используется для исследования твердости металлов и материалов на их основе, которые применяются в стоматологической практике. Однако этот метод не позволяет изучить твердость зубных цемента, фарфора, которые принадлежат к группе хрупких материалов, а также пластмасс, обладающих значительной упругой деформацией. Кроме того, этим способом нельзя испытывать образцы, имеющие малую толщину, невозможно провести измерение твердости вблизи от края образца (например, граница эмали с пломбировочным материалом).

Определение твердости по Роквеллу

схоже с методикой Бринелля. В качестве индентора используется стальной закаленный шарик диаметром 1,59 мм или алмазный конус с углом при вершине 120°. В отличие от метода Бринелля, в методе Роквелла измеряется не диаметр, а глубина проникновения индентора посредством индикаторного глубиномера с круглой шкалой, находящегося непосредственно на приборе. Коэффициент твердости по Роквеллу (RHN) обозначается в зависимости от типа наконечника твердомера и прилагаемой нагрузки. Чем больше твердость испытуемого материала, тем меньше глубина проникновения индентора и, следовательно, тем больше число твердости по Роквеллу. Метод Роквелла практически не применяется для определения твердости стоматологических материалов.

Твердость по Виккерсу базируется на том же принципе определения, что и методика Бринелля. Однако в качестве индентора вместо стального шарика используется острое алмаза, имеющего форму пирамиды с квадратным основанием и углом между противоположными гранями 136°. Расчет коэффициента твердости по Виккерсу (VHN) производится путем деления нагрузки на площадь боковой поверхности отпечатка по следующей формуле:

$$VHN = 1,854 \frac{P}{M^2},$$

где P – нагрузка, Н;

M – среднее арифметическое длин обеих диагоналей, мм.

Высокая твердость и практическая нежимаемость алмаза обеспечивают большую степень точности определения твердости по методу Виккерса. Достоинство этого метода заключается также в возможности проведения испытаний очень тонких и хрупких образцов за счет воздействия малых нагрузок (от 0,02 до 10 Н). Метод Виккерса позволяет определить твердость мелких готовых изделий, не разрушая и не повреждая их, поскольку отпечаток имеет малые размеры. Он может быть использован для определения твердости структур твердых тканей зуба.

Для исследования твердости методом Кнупа используется алмазный индентор в виде пирамиды с ромбом в основании. Ее отпечаток имеет форму ромба, в котором одна из диагоналей в 7 раз длиннее другой.

Отпечаток, полученный в материале методом вдавливания какого-либо индентора (шарик, конус, пирамида), может в разной степени уменьшать свои размеры за счет упругой деформации исследуемого материала. В связи с этим различают отпечаток невосстановленный (при неснятой нагрузке) и восстановленный (после удаления индентора).

Измерение восстановленного отпечатка имеет место при исследовании твердости с помощью индентора, имеющего форму шарика, конуса или пирамиды, имеющей квадратное основание. Возможность применения этих методик ограничена в связи с деформацией материала в области отпечатка.

В случае использования индентора Кнупа, деформация материала в области отпечатка такова, что длина большей диагонали ромба остается примерно одинаковой как у невосстановленного, так и у восстановленного отпечатков.

Число твердости по Кнупу (KHN) рассчитывается по формуле:

$$KH = 12,87 \frac{P}{M^2}$$

где P – нагрузка на пирамиду, Н;

M – длина большей диагонали, мм.

Таким образом, величина твердости фактически не зависит от пластичности исследуемого материала. С помощью этого метода можно сравнивать твердость тканей зуба с аналогичным показателем фарфора, композитов и других пломбировочных материалов. Кроме того, нагрузка может варьировать в широких пределах – от 1 грамма до 1 килограмма, поэтому можно проводить исследование как чрезвычайно твердых, так и мягких материалов.

Методики Кнупа и Виккерса рассматриваются как исследование микротвердости, поскольку нагрузки, воздействующие на образец, составляют менее 9,8 Н. Это позволяет измерить твердость малых областей очень тонких объектов. По Бринеллю и Роквеллу изучают макротвердость материалов, используя большие нагрузки.

При определении твердости способом вдавливания индентора (кроме метода Роквелла) эта величина измеряется в $\frac{H}{M^2} = Па$.

Однако в литературе применяются и внесистемные единицы [13]:

$$\frac{H}{\text{мм}^2}, \text{МПа}, \frac{\text{кгс}}{\text{мм}^2}$$

$$1 \frac{H}{\text{мм}^2} = 1 \text{МПа} \cdot 1 \frac{H}{10^{-6} \text{м}^2} = 1 \frac{H \cdot 10^6}{\text{м}^2} = 1 \text{МПа}$$

$$1 \frac{\text{кгс}}{\text{мм}^2} \approx 10 \frac{H}{\text{мм}^2} = 10^7 \frac{H}{\text{м}^2} (\text{Па}) = 10 \text{МПа}$$

Микротвердость некоторых стекол и материалов представлена в таблице 2.

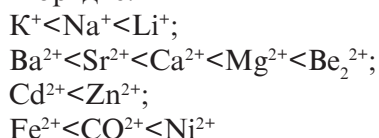
Таблица 2 – Микротвердость некоторых стекол и материалов

Наименование материала	Микротвердость в кгс/мм ²
Мрамор	90
Стекло свинцово-силикатное (SiO ₂ – 20%, PbO – 80%)	290
Кварцевое	700-900
Горный хрусталь	1000
Кристаллический кварц	1145-1315
Электрокорунд	2060
Спеченный корунд	1600-2400
Карбид кремния	3000
Карбид бора	4800
Алмаз	10060

Таким образом, величина микротвердости стекла, являющегося одним из основных компонентов твердой фракции таких широко распространенных пломбировочных материалов, как композиты и стеклоиономерные цементы, колеблется от 400 до 1200 кгс/мм².

Наиболее твердыми являются кварцевое стекло, затем боросиликатное малощелочное с содержанием В₂О₃ до 10-12%. С увеличением содержания щелочей твердость стекол снижается. Наиболее мягкими являются многосвинцовые стекла. Твердость силикатных стекол зависит от радиусов входящих в них катионов.

По степени воздействия на твердость стекла катионы можно расположить в следующем порядке:



На твердость стекла также влияет степень отжига: хорошо отожженное стекло имеет более высокую микротвердость, нежели плохо отожженное.

Микротвердость стекла одного и того же состава при прочих равных условиях зависит от нагрузки на алмазную пирамиду. Для стекол величина нагрузки не должна превышать 2, а длина диагонали отпечатка пирамиды на образце – 10 мкм. При отпечатке больших размеров на стекле появляются следы хрупкого разрушения: трещины и сколы, что затрудняет измерение. Полированные образцы стекол обладают большей твердостью, чем стекла с естественной поверхностью.

Физико-механические характеристики эмали, дентина зубов человека и реставрационных материалов

Результаты ранее выполненных исследований физико-механических характеристик эмали, дентина зубов человека и реставрационных материалов представлены в таблице 3 [3].

По данным других исследований, микротвердость эмали интактного зуба человека варьирует в пределах 3000-4250 МПа, дентина – 600-800 МПа, цемента – 450-550 МПа [11].

Таким образом, по сравнению с пломбировочными материалами и другими твердыми тканями зубов человека, наибольшей микротвердостью обладает эмаль.

Следует отметить существенное влияние количества неорганического наполнителя на микротвердость материалов на полимерной основе. Так, микротвердость акрилоксида, в котором 10% наполнителя, в среднем в 3 раза меньше, по сравнению с композиционными материалами, содержащими согласно стандарту ISO не менее 50% наполнителя [3].

Таблица 3 – Физико-механические характеристики эмали, дентина зубов человека и реставрационных материалов

Объект исследования	$HV_{50} \pm \Delta HV$	K_e
Эмаль	3845±20	0,54±0,0011
Дентин	1122±42	0,50±0,013
Амальгама	1176±11	0,29±0,008
Силицин-2	1074±21	0,46±0,008
Алюодент	1884±14	0,38±0,007
Силидонт-2	1527±16	0,40±0,006
Aristos	1211±10	0,44±0,100
Fritex	1496±19	0,38±0,009
Jon. Adaptic	625±11	0,36±0,008
Degufil-SC	655±10	0,48±0,007
Degufil-H	580±10	0,58±0,011
Prodigy	439±9	0,41±0,007
Акрилоксид	174±6	0,37±0,009

Примечание: HV_{50} (МПа) – микротвердость при силе воздействия на индентор, равной 50 сН; ΔHV (МПа) – среднее квадратичное отклонение; K_e – коэффициент упругой деформации; Jon. Adaptic – иономерный цемент (США).

Проводя параллель между лабораторными исследованиями и клиническими наблюдениями, следует отметить большую продолжительность срока службы пломб из амальгамы и композиционных материалов, хотя микротвердость этих материалов меньше микротвердости эмали зубов в среднем в 3 раза. С другой стороны, цементы имеют более высокую микротвердость по сравнению с композитами и амальгамой, хотя эффективность их клинического применения достаточно низкая [19-24].

Заключение

Анализ литературных данных позволил сделать вывод о том, что микротвердость пломбировочного материала, обеспечивающего качественное и долгосрочное пломбирование, необязательно должна быть близкой к микротвердости эмали.

Литература

1. Гольдштейн, Р. Эстетическая стоматология. В 3 т. Т. 1. Теоретические основы. Принципы общения. Методы лечения / Р. Гольдштейн. – 2-е изд. – М. : СТБООК, 2003. – 493 с.
2. Дубова, М. А. Расширение возможностей эстетической реставрации зубов. Наноккомпозиты : учеб. пособие / М. А. Дубова, А. В. Салова, Ж. П. Хиора. – СПб., 2005. – 144 с.
3. Ремизов, С. М. Микромеханические характеристики реставрационных стоматологических материалов, эмали и дентина зубов человека / С. М. Ремизов, В. Н. Скворцов // Стоматология. – 2001. – № 4. – С. 28–32.
4. Варес, Э. Эмаль зубов – это рецептор, определяющий твердость тела / Э. Варес // ДентАрт. – 2006. – № 4. – С. 18–26.
5. Галеев, Р. В. Экспериментальное исследование прочностных свойств нового композитного материала, применяемого в дентальной имплантологии / Р. В. Галеев // Рос. стоматол. журн. – 2008. – № 1. – С. 13–14.
6. Грисимов, В. Н. Эффект гало: направление световых потоков и цветовая палитра / В. Н. Грисимов, Ж. Хиора // DentArt. – 2009. – № 2. – С. 34–40.
7. Дроздов, В. А. Текстуальные характеристики эмали зуба и ее резистентность к кариесу / В. А. Дроздов, И. Л. Горбунова, В. Б. Недосеко // Стоматология. – 2002. – № 4. – С. 4–9.
8. Физические свойства твердых тканей / В. А. Загорский [и др.] // Дентал ЮГ. – 2010. – № 7. – С. 48–54.
9. Ремизов, С. М. Шероховатость поверхности эмали зубов человека / С. М. Ремизов // Стоматология. – 1985. – № 5. – С. 5–9.
10. Сена, Л. А. Единицы физических величин : учеб.-справоч. рук. / Л. А. Сена. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Наука, 1988. – 432 с.
11. Иванов, А. А. Твердость стоматологических материалов. Методы ее измерения : учеб. пособие / А. А. Иванов, Н. М. Полонейчик. – Минск : МГМИ, 1999. – 26 с.
12. Трезубов, В. Н. Ортопедическая стоматология: прикладное материаловедение : учеб. для мед. вузов / В.

- Н. Трезубов, М. З. Штейнгарт, Л. М. Мишнев ; под ред. В. Н. Трезубова. – СПб. : Спец. лит., 1999. – 324 с.
13. Матвеев, Г. М. Расчеты по химии и технологии стекла : справоч. пособие / Г. М. Матвеев, М. А. Матвеев, Б. Н. Френкель. – М. : Изд-во лит. по стр-ву, 1972. – 239 с.
 14. Дуб, С. Н. Испытания твердых тел на нанотвердость / С. Н. Дуб, Н. В. Новиков // Сверхтвердые материалы. – 2004. – № 6. – С. 16–33.
 15. Исследование микроструктуры медицинских полимерных композитов на основе полиамида и гидроксипатита методами акустической микроскопии / А. И. Воложин [и др.] // Новое в стоматологии. – 2002. – № 1. – С. 84–90.
 16. Балин, В. Н. Масса для металлокерамики Ultropaline. Физика, химия, эстетика / В. Н. Балин, С. А. Горбань, Р. Х. Камалов // Новое в стоматологии. – 2002. – № 2. – С. 69–73.
 17. Грисимов, В. Н. Характер изменения цвета микрогибридных композитов в процессе полимеризации / В. Н. Грисимов, А. Д. Яськов, Н. П. Белов // Институт стоматологии. – 2004. – № 4. – С. 97–101.
 18. Стекло : справочник / под ред. Н. М. Павлушкина. – М. : Стройиздат, 1973. – 487 с.
 19. Луцкая, И. К. Современные фотополимеры в технике восстановительной стоматологии / И. К. Луцкая, Н. В. Новак // Современная стоматология. – 2009. – № 2. – С. 18–22.
 20. Чухрай, И. Г. Методы и параметры оценки микротвердости в стоматологии / И. Г. Чухрай, Е. И. Марченко, Н. В. Новак // Современная стоматология. – 2009. – № 2. – С. 14–17.
 21. Борисенко, А. В. Новые композиционные материалы фирмы «Ardent» (Швеция) / А. В. Борисенко // Современная стоматология. – 2006. – № 3. – С. 173–177.
 22. Чернявский, Ю. П. Физические свойства композиционных материалов светового отверждения / Ю. П. Чернявский // Современная стоматология. – 2003. – № 3. – С. 46–47.
 23. Чернявский, Ю. П. Клинические особенности использования опорных зубов при изготовлении адгезивных конструкций / Ю. П. Чернявский, В. П. Кавецкий // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 116–120.
 24. Чернявский, Ю. П. Распространенность эстетических дефектов фронтальных групп зубов / Ю. П. Чернявский // Вестн. ВГМУ. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 117–119.

Поступила 14.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Goldshteyn R. Esteticheskaya stomatologiya [Esthetic odontology]. V 3 t. T. 1. Teoreticheskie osnovy. Printsipy obshcheniya. Metody lecheniya. 2-e izd. Moscow, RF: STBOOK; 2003. 493 p.
2. Dubova MA, Salova AV, Khiora ZhP. Rasshirenije vozmozhnostei esteticheskoi restavratsii zubov. Nanokompozity [Expansion of opportunities of esthetic restoration of teeth. Nanocomposites]: ucheb posobie. Saint-Petersburg, RF; 2005. 144 p.
3. Remizov SM, Skvortsov VN. Mikromekhanicheskie kharakteristiki restavratsionnykh stomatologicheskikh materialov, emali i dentina zubov cheloveka [Micromechanical characteristics of restoration stomatologic materials, enamel and dentine of teeth of the person]. Stomatologiya. 2001;(4):28-32.
4. Vares E. Emal' zubov - eto retseptor, opredeliaiushchii tverdst' tela [The enamel of the teeth - is the receptor which determines the hardness of the body]. DentArt. 2006;(4):18-26.
5. Galeev RV. Eksperimental'noe issledovanie prochnostnykh svoystv novogo kompozitnogo materiala, primeniamogo v dental'noi implantologii [A pilot study of strength properties of the new composite material applied in dental implantology]. Ros Stomatol Zhurn. 2008;(1):13-4.
6. Grismov VN, Khiora Zh. Effekt galo: napravlenie svetovykh potokov i tsvetovaya palitra [Galo's effect: direction of light streams and color palette]. DentArt. 2009;(2):34-40.
7. Drozdov VA, Gorbunova IL, Nedoseko VB. Teksturnye kharakteristiki emali zuba i ee rezistentnost' k kariesu [Textural characteristics of an enamel of tooth and its resistance to caries]. Stomatologiya. 2002;(4):4-9.
8. Zagorskiy VA, Makeeva IM, Sevbitov AV, Zagorskiy VV. Fizicheskie svoystva tverdykh tkanei [Physical properties of firm tissues]. Dental YuG. 2010;(7):48-54.
9. Remizov SM. Sherokhovatost' poverkhnosti emali zubov cheloveka [Roughness of a surface of an enamel of teeth of the person]. Stomatologiya. 1985;(5):5-9.
10. Sena LA. Edinitsy fizicheskikh velichin [Units of physical quantities]: ucheb-spravochnik ruk. 3-e izd pererab i dop. Moscow, RF: Nauka; 1988. 432 p.
11. Ivanov AA, Poloneychik NM. Tverdst' stomatologicheskikh materialov. Metody ee izmereniia [Hardness of stomatologic materials. Methods of its measurement]: ucheb posobie. Minsk, RB: MGMI; 1999. 26 p.
12. Trezubov VN, Shteyngart MZ, Mishnev LM, Trezubov VN, red. Ortopedicheskaya stomatologiya: prikladnoe materialovedenie [Orthopedic odontology: applied materials science]: ucheb dlia med vuzov. Saint-Petersburg, RF: Spets lit; 1999. 324 p.
13. Matveev GM, Matveev MA, Frenkel BN. Raschety po khimii i tekhnologii stekla [Calculations for chemistry and technology of glass]: spravochnik posobie. Moscow, RF: Izd-vo lit po str-vu; 1972. 239 p.
14. Dub SN, Novikov NV. Ispytaniia tverdykh tel na nanotverdst' [Tests of solid bodies for nanohardness]. Sverkhтвердые Materialy. 2004;(6):16-33.
15. Volozhin AI, Popov VK, Krasnov AP, Denisova LA, Maev RG, Maeva EYu, Bakulin EYu, Denisov AF, Popova AB. Issledovanie mikrostruktury meditsinskikh polimernykh kompozitov na osnove poliamida i gidroksiapatita metodami akusticheskoi

- mikroskopii [Research of a microstructure of medical polymeric composites on the basis of polyamide and a hydroxyapatite by methods of an acoustic microscopy]. *Novoe v Stomatologii*. 2002;(1):84-90.
16. Balin VN, Gorban SA, Kamalov RKh. Massa dlia metallokeramiki Ultropaline. Fizika, khimiia, estetika [Weight for Ultropaline metal ceramics. Physics, chemistry, esthetics]. *Novoe v Stomatologii*. 2002;(2):69-73.
 17. Grismov VN, Yaskov AD, Belov NP. Kharakter izmeneniia tsveta mikrogibridnykh kompozitov v protsesse polimerizatsii [Character of discoloration of microhybrid composites in the course of polymerization]. *Institut Stomatologii*. 2004;(4):97-101.
 18. Pavlushkin NM, Steklo [Glass]: spravochnik. Moscow, RF: Stroizdat; 1973. 487 p.
 19. Lutskaiaa IK, Novak NV. Sovremennye fotopolimery v tekhnike vosstanovitel'noi stomatologii [Modern photopolymers in equipment of a recovery odontology]. *Sovremennaia Stomatologiia*. 2009;(2):18-22.
 20. Chukhray IG, Marchenko EI, Novak NV. Metody i parametry otsenki mikrotverdsti v stomatologii [Methods and parameters of an assessment of microhardness in an odontology]. *Sovremennaia Stomatologiia*. 2009;(2):14-7.
 21. Borisenko AV. Novye kompozitsionnye materialy firmy «Ardent» (Shvetsiia) [New composite materials of Ardent firm (Sweden)]. *Sovremennaia Stomatologiia*. 2006;(3):173-7.
 22. Chernyavskiy YuP. Fizicheskie svoistva kompozitsionnykh materialov svetovogo otverzheniia [Physical properties of composite materials of light hardening]. *Sovremennaia Somatologiia*. 2003;(3):46-7.
 23. Chernyavskiy YuP, Kavetskii VP. Klinicheskie osobennosti ispol'zovaniia opornykh zubov pri izgotovlenii adgezivnykh konstrukttsii [Clinical features of use of basic teeth at production of adhesive designs]. *Vestn VGMU*. 2015;14(1):116-20.
 24. Chernyavskiy YuP. Rasprostranennost' esteticheskikh defektov frontal'nykh grupp zubov [Prevalence of esthetic defects of frontal groups of teeth]. *Vestn VGMU*. 2003;2(3):117-9.

Received 14.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Новак Н.В. - д.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Байтус Н.А. - врач-стоматолог-терапевт стоматологического кабинета Клиники УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, г. Витебск, ул. Правды, д.66, к.1, кв.143. E-mail: nina.belarus@mail.ru – Байтус Нина Александровна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ВВЕДЕНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА В РАЦИОН БЕРЕМЕННЫХ КРЫС ОГРАНИЧИВАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ ПОВЕДЕНИЯ ИХ ПОТОМСТВА, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ДЕЙСТВИЕМ СТРЕССОРОВ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

БЕЛЯЕВА Л.Е., ФЕДЧЕНКО А.Н., ЛАЗУКО С.С., ЛИГЕЦКАЯ И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 27-36.

THE INTRODUCTION OF FISH OIL IN THE DIET OF PREGNANT RATS RESTRICTS THE SEVERITY OF THEIR OFFSPRINGS' BEHAVIOUR DISORDERS DUE TO THE EFFECT OF STRESSORS IN THE PRENATAL PERIOD

BEL YAEVA L.E., FEDCHENKO A.N., LAZUKO S.S., LIGETSKAYA I.V.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):27-36.

Резюме.

Цель работы – выяснить влияние рыбьего жира, вводимого в организм беременных крыс при моделировании у них хронического стресса, на характер изменения поведения их потомства в различные возрастные периоды.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 4-месячных беременных крысах *Rattus Muridae* (n=40), распределенных по группам «контроль» и «стресс». В каждой из групп выделяли две подгруппы животных, одной из которых в течение беременности внутрижелудочно ежедневно вводили 0,2 мл крахмального клейстера, а второй – эквивалентный объем рыбьего жира, содержащий смесь эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, из расчета 60 мг/кг/сут. Для моделирования хронического непредсказуемого стресса во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^{\circ}\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20-ти минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение 1-х суток). После рождения потомства отмечали уровень каннибализма самками своих детенышей в течение 10 дней, а затем исследовали поведение потомства в 1-месячном и 3-месячном возрасте в тесте «открытое поле».

Результаты. Под влиянием рыбьего жира процент каннибализма самками потомства в группах «контроль» и «стресс» уменьшился с 5,1% до 1,4%, и с 34,1% до 4,9%, соответственно. Потомство крыс группы «стресс» характеризовалось большей пассивностью, повышенным уровнем тревожности и эмоциональности, а также снижением исследовательской активности в тесте «открытое поле». Введение рыбьего жира крысам группы «стресс» во время беременности ограничивало выраженность постстрессорных нарушений поведения их потомства в 1-месячном и 3-месячном возрасте преимущественно у самок.

Заключение. Введение рыбьего жира крысам во время беременности в условиях хронического непредсказуемого стресса существенным образом ограничивает постстрессорные нарушения поведения потомства, причем эффективность выше у самок, чем у самцов.

Ключевые слова: пренатальный стресс, рыбий жир, тест «открытое поле».

Abstract.

Objectives. To determine the influence of fish oil administered to pregnant rats while modelling in them chronic unpredictable stress on their offsprings' behaviour in different age periods.

Material and methods. The experiments were carried out on 4-month pregnant rats ($n=40$) divided into the «control» and «stress» groups. Each of these groups was further subdivided into two subgroups of animals. Experimental groups included animals, which received intragastrically 0,2 ml of the starch solution as a gavage once a day during the whole period of pregnancy, and rats receiving the equivalent volume of fish oil containing eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids at the daily dose of 60 mg/kg. Chronic unpredictable stress was modelled by food deprivation during one day with the provision of free access to water on the 2nd, the 9th and the 16th days of pregnancy; upright immobilization of rats in the plastic box filled with water ($t=23\pm 2^\circ\text{C}$) up to the level of the neck during 20 minutes on the 4th and the 11th days of pregnancy; the imitation of a predator presence (contact with *Felis* excrements during one day) on the 6th and the 13th days of pregnancy. After the delivery of offsprings the maternal cannibalism level was assessed during 10 days. Then the behaviour of the offsprings was studied in the «open field» test at the age of 1 and 3 months.

Results. Under the influence of fish oil the maternal cannibalism level in the «control» and «stress» groups decreased from 5,1% to 1,4% and from 34,1% to 4,9%, respectively. Prenatally stressed rats' offsprings were more passive and demonstrated increased levels of anxiety and emotionalism as well as lower exploratory activity in the «open field» test. Fish oil administration to the «stress» group rats during pregnancy significantly limited the severity of the behavioural changes of the prenatally stressed offsprings both at the age of 1 month and 3 months, especially in female rats.

Conclusions. The introduction of fish oil to pregnant female rats from the «stress» group considerably limits the development of stress-related behavioural disorders in their offsprings. The efficacy of such fish oil administration is higher in prenatally stressed female rats than in male ones.

Key words: prenatal stress, fish oil, «open field» test.

Негативные медицинские и социальные последствия хронического стресса, перенесенного во время беременности, характеризуются значительными нарушениями когнитивных функций, развитием шизофрениеподобных расстройств и снижением качества жизни даже взрослых потомков [1], что требует разработки новых подходов к профилактике и коррекции таких нарушений. В последнее время пристальное внимание исследователей уделяется изучению возможности использования в качестве немедикаментозных средств профилактики и коррекции неблагоприятных последствий пренатального стресса нутрицевтических препаратов, в том числе, содержащих длинноцепочечные ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) – эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую (ДГК) кислоты. Известно, что эти кислоты, особенно ДГК, накапливаются в клетках зон мозга, отвечающих за процессы обучения и памяти, а также в клетках сетчатки глаза. ДГК совершенно необходима на всех этапах развития мозга, включая процессы пролиферации нейроцитов, их миграции, дифференцировки, а также синаптогенеза [2]. Сам по себе дефицит эссенциальных ω -3 ПНЖК оказывает неблагоприятное влияние на состояние здоровья беременных женщин, способствуя развитию у них депрессивных расстройств [3], нарушая нормальное протекание беременности и родов

[4], а также программируя нарушения нервно-психического развития их детей. Так, низкая концентрация ДГК в пуповинной крови новорожденных мальчиков напрямую коррелирует с высокой частотой обнаружения у них малых неврологических аномалий в 9-летнем возрасте [5]. Учитывая, что клетки центральной нервной системы особо уязвимы к действию патогенов в антенатальном периоде [1], становится понятным, что включение эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот в состав фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина мембран нейроцитов развивающегося мозга потомства, матери которых во время беременности подвергаются действию различных стрессоров, может существенным образом изменить фенотипические свойства этих клеток и ограничить выраженность последствий пренатального стресса. Результаты научных исследований, выполненных к настоящему времени, указывают на целесообразность использования длинноцепочечных ω -3 ПНЖК для коррекции поведения экспериментальных животных, испытывавших действие стрессоров в самые ранние периоды онтогенеза [6, 7, 8], однако существует недостаточное количество сведений об их использовании с профилактической целью при хроническом непредсказуемом стрессе (chronic unpredictable stress), модель которого максимально приближена к реальным условиям при нахождении

беременных женщин в зонах военного конфликта, стихийного бедствия, техногенной катастрофы и т.п. Цель исследования – выяснить влияние рыбьего жира, вводимого в организм беременных крыс при моделировании у них хронического стресса, на характер изменения поведения их потомства в различные возрастные периоды в тесте «открытое поле».

Материал и методы

Для получения потомства были отобраны и высажены в 40 клеток в соотношении 1:1 40 4-месячных беспородных самок и 40 самцов *Rattus Muridae*, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион питания. После наступления беременности, которая подтверждалась фактом обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, из самок методом случайного выбора сформировали две группы: 1- группа «контроль» (20 самок), 2 - группа «стресс» (20 самок). Крыс контрольной группы и группы «стресс» случайным образом распределяли на равные подгруппы, получавшие эквивалентные объемы (0,2 мл) крахмального клейстера или рыбьего жира (изготовитель ЗАО «Биосола», Литва), вводимых с помощью зонда внутривентриально ежедневно в течение всей беременности. Указанный объем рыбьего жира содержал смесь ЭПК и ДГК, которые беременные крысы получали из расчета 60 мг/кг/сут. Для моделирования хронического непредсказуемого стресса [9] во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^{\circ}\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20-ти минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение 1-х суток). После рождения потомства отмечали уровень каннибализма самками родившегося потомства в течение 10 дней, а затем исследовали поведение потомства ($n=161$) в 1-месячном и 3-месячном возрасте в тесте «открытое поле». Этот тест позволяет оценить элементарные поведенческие акты у крыс при помещении их в новое открытое пространство с площадью, большей, чем клетка повседневного содержания. Поведение крыс исследо-

вали в течение 3 минут в утренние часы в затененной комнате с помощью видеосистемы SMART и программного обеспечения SMART 3.0. Двигательную активность крыс оценивали по дистанции, пройденной в центральной зоне и на периферии «поля», по процентному соотношению продолжительности нахождения крыс в разных зонах; об уровне тревожности судили по длительности замирания крыс в различных зонах «поля». Об исследовательской активности животных судили по количеству вертикальных стоек, а об эмоциональности животных – по количеству болюсов. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Характер распределения цифровых данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Характеристики частотных распределений представляли в виде M , Me ; 15 и 85 процентиля. Выборки с нормальным частотным распределением обрабатывали с использованием критерия Стьюдента; с частотным распределением, не соответствующим нормальному – с использованием критерия Манна-Уитни. Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Процент каннибализма самками потомства в течение первых 10 суток после рождения у крыс групп «контроль» и «стресс», не получавших рыбий жир, составлял 5,1% и 34,1%, соответственно. В условиях введения беременным крысам контрольной группы и группы «стресс» рыбьего жира процент каннибализма потомства уменьшался до 1,4% и 4,9%, соответственно.

Показатели, характеризующие поведение 1-месячных крыс в тесте «открытое поле», представлены в таблице 1. В этом возрасте у крыс контрольной группы выявлялись половые различия длительности их замирания в периферической зоне «открытого поля» и общей длительности замирания, которые были больше у самок, нежели у самцов, в среднем на 52,7% и 61,6%, соответственно. Воздействие хронического непредсказуемого стресса на беременных крыс привело к тому, что у их 1-месячного потомства-самок статистически значимо увеличивались длительность замирания в центральной зоне «поля», общая длитель-

Таблица 1 – Характер изменения поведенческой активности 1-месячного потомства крыс, подвергавшихся хроническому непредсказуемому стрессу во время беременности на фоне введения им рыбьего жира, в тесте «открытое поле».

Показатели	Группы крыс							
	Без введения рыбьего жира				На фоне введения рыбьего жира			
	Потомство «Контроль»		Потомство «Стресс»		Потомство «Контроль»		Потомство «Стресс»	
	♀ (n=18)	♂ (n=19)	♀ (n=11)	♂ (n=10)	♀ (n=32)	♂ (n=32)	♀ (n=20)	♂ (n=19)
Продолжительность пребывания в периферической зоне, %	92,26; 97,36 (88,95;99,32)	95,42; 96,97 (88,87;99,45)	89,51; 91,11 (79,99; 98,78)	89,81; 94,03 (78,75; 98,15)	83,34 96,04 (59,47; 99,32)	94,77 ^a 98,10 (94,36; 100,00)	83,74 96,03 (74,07; 99,68)	96,65 96,56 (93,37; 100,00)
Продолжительность пребывания в центральной зоне, %	7,74 2,64 (0,68; 11,05)	4,58; 3,03 (0,55; 11,13)	10,49; 8,89 (1,22; 20,01)	6,92; 4,00 (1,85; 14,77)	14,85 3,30 (0,68; 34,15)	5,23 ^a 1,90 (0,00; 5,64)	16,24 3,97 (0,33; 25,94)	3,33 3,44 (0,00; 6,63)
Дистанция в периферической зоне, %	89,34; 93,89 (82,49; 98,23)	92,79; 94,23; (80,75; 99,06)	85,67; 86,77 (74,90; 98,16)	89,99; 93,04 (78,19; 95,48)	83,55 94,15 (61,72; 98,90)	92,75 ^a 97,03 (90,03; 100,00)	81,23 94,34 (69,39; 99,03)	93,18 93,59 (86,18; 100,00)
Дистанция в центральной зоне, %	10,46; 6,11 (1,77; 17,51)	7,20; 5,77 (0,94; 19,25)	14,33 13,23 (1,84; 25,10)	10,00 6,96 (4,52; 21,81)	16,19 5,25 (0,88; 38,28)	7,25 ^a 2,98 (0,00; 9,97)	18,71 5,63 (0,85; 30,61)	6,77 6,41 (0,00; 13,82)
Длительность замирания в периферической зоне, %	39,01; 43,59 (21,00; 54,35)	25,55 ^a 19,83 (12,21; 44,32)	33,03 32,14 (13,24; 55,65)	41,09* 41,75 (21,48; 67,73)	27,38* 20,95 (8,17; 51,66)	43,91 ^{a, *} 41,84 (18,45; 74,25)	30,12 33,02 (2,28; 53,69)	33,99 23,49 (8,10; 67,34)
Длительность замирания в центральной зоне, %	0,31; 0,00 (0,00; 0,37)	0,41; 0,03 (0,00; 1,33)	19,65 * 1,37 (0,00; 100,00)	0,91 0,28 (0,00; 1,78)	5,42 0,00 (0,00; 1,63)	0,52 0,00 (0,00; 0,71)	0,45 0,00 (0,00; 1,14)	0,27 0,00 (0,00; 0,47)
Общая длительность замирания, %	41,83; 45,57 (26,73; 55,22)	25,89 ^a 19,95 (13,50; 44,42)	64,49* 58,02 (38,88; 100)	42,08* 41,75 (22,01; 73,06)	32,79* 23,60 (11,57; 56,48)	44,43 ^{a, *} 41,84 (18,45; 75,50)	40,52 [#] 37,63 (3,32; 78,05)	34,27 23,61 (8,10; 67,34)
Количество болюсов	1,29; 0,00 (0,00; 4,00)	0,89; 0,00 (0,00; 2,00)	2,90* 3,50 (1,00; 4,00)	1,50 1,00 (0,00; 4,00)	0,91 0,00 (0,00; 3,00)	2,03 ^{a, *} 1,50 (0,00; 5,00)	1,35 [#] 1,00 (0,00; 2,50)	1,44 1,00 (0,00; 3,00)
Количество вертикальных стоек	11,44 12,00 (7,00; 14,00)	10,95; 11,00 (8,00; 15,00)	10,90 11,00 (7,00; 14,00)	7,43* 7,00 (4,00; 10,00)	11,41 11,50 (7,00; 14,00)	10,84 11,00 (7,00; 15,00)	11,30 11,00 (6,00; 15,50)	12,42 [#] 11,00 (8,00; 19,00)

Примечание: * $p < 0,05$ сравнение с группой «потомство - контроль без введения рыбьего жира» соответствующего пола; ^a $p < 0,05$ сравнение в пределах одной группы между ♂ и ♀; [#] $p < 0,05$ сравнение с группой «потомство - стресс без введения рыбьего жира» соответствующего пола.

ность замирания (на 54,2%) и количество болюсов, по сравнению с самками аналогичного возраста, родившихся у контрольных крыс. У потомства (самцов) в этом же возрасте, в отличие от самцов, родившихся у контрольных крыс, возрастала длительность замирания в периферической зоне и общая длительность замирания на 60,8% и 62,5%, соответственно. Количество вертикальных стоек у 1-месячных самцов, перенесших пренатальный стресс, было на 32,1% меньше, чем у самцов аналогичного возраста, родившихся у крыс контрольной группы. Половых различий показателей, полученных у самцов и самок 1-месячного возраста, подвергавшихся пренатальному стрессу, выявлено не было.

Введение рыбьего жира беременным крысам контрольной группы сопровождалось статистически значимым уменьшением длительности замирания их потомства (самок) в 1-месячном возрасте в периферической зоне «открытого поля» и общей длительности замирания; у потомства-самцов, наоборот, эти показатели статистически значимо превышали аналогичные показатели, выявленные у самцов, родившихся у крыс контрольной группы, не получавших рыбий жир. Количество болюсов у самцов, родившихся у крыс контрольной группы, получавших рыбий жир в течение беременности, статистически значимо возрастало, по сравнению с таковым у потомства-самцов крыс контрольной группы. Продолжительность пребывания самцов, матери которых получали рыбий жир во время беременности, в периферической зоне «поля», дистанция их перемещения в этой зоне и длительность замирания (как в периферической зоне «поля», так и общая), а также количество болюсов были большими; наоборот, продолжительность пребывания самцов в центральной зоне «поля» и дистанция перемещения в ней были меньшими, чем у самок. Введение рыбьего жира крысам, подвергавшимся хроническому непредсказуемому стрессу во время беременности, существенным образом ограничивало выраженность постстрессорных нарушений показателей, характеризующих поведение их 1-месячного потомства в тесте «открытое поле», причем наилучшим образом это прослеживалось у самок. У таких самок длительность замирания в центральной

зоне «поля» не отличалась от таковой у самок, родившихся у контрольных животных, не получавших рыбий жир, а общая длительность замирания и количество болюсов у них уменьшались, не отличаясь от таковых у самок, родившихся у контрольных животных. У самцов (потомство крыс группы «стресс+рыбий жир») все показатели, характеризующие их поведение в тесте «открытое поле», не отличались от таковых, выявленных у самцов, родившихся у крыс контрольной группы, не получавших рыбий жир. Более того, введение рыбьего жира беременным крысам на фоне стресса привело к статистически значимому (на 67,2%) увеличению количества вертикальных стоек у самцов, по сравнению с количеством стоек у самцов, матери которых во время беременности подвергались стрессу и не получали рыбий жир.

Показатели, характеризующие поведение контрольного 3-месячного потомства в тесте «открытое поле», у самок и самцов статистически значимо не отличались, за исключением количества вертикальных стоек, которое было меньшим у самцов, по сравнению с таковым у самок (табл. 2). У 3-месячных самок, перенесших пренатальный стресс, обнаруживали большую продолжительность пребывания в периферической зоне «поля» и дистанцию перемещения в ней, наряду с меньшими продолжительностью пребывания в центральной зоне «поля», дистанцией перемещения в этой зоне и количеством вертикальных стоек, по сравнению с соответствующими показателями у самок, не испытывавших действия стрессоров в пренатальном периоде. Пренатальный стресс способствовал увеличению количества болюсов у 3-месячных самцов, причем это количество было статистически значимо большим, чем у самок аналогичной группы, а также уменьшению количества вертикальных стоек, по сравнению с таковым у самцов группы «потомство контроль».

У 3-месячных крыс контрольной группы, матери которых во время беременности получали рыбий жир, ни один из изучаемых показателей статистически значимо не отличался от такового в группе «потомство-контроль, матери которых не получали рыбий жир». Все изучаемые показатели, характеризующих поведение 3-месячных самок, матери которых во время беременности получали рыбий жир и

Таблица 2 – Влияние рыбьего жира, вводимого беременным крысам на фоне хронического непредсказуемого стресса, на характер поведения их 3-месячного потомства в тесте «открытое поле»

Показатели	Группы крыс							
	Без введения рыбьего жира				На фоне введения рыбьего жира			
	Потомство «Контроль»		Потомство «Стресс»		Потомство «Контроль»		Потомство «Стресс»	
	♀ (n=18)	♂ (n=19)	♀ (n=11)	♂ (n=10)	♀ (n=32)	♂ (n=32)	♀ (n=20)	♂ (n=19)
Продолжительность пребывания в периферической зоне, %	96,89; 97,98 (94,09; 100,00)	97,07; 98,13 (94,39; 99,71)	98,73; 100,00* (94,72;100,00)	94,99; 96,52 (86,40; 100,00)	91,85; 97,23 (92,13; 100,00)	90,76; 98,13 (91,12; 100,00)	98,39; 99,55 (95,09; 100,00)	98,49; 99,44 (95,55; 100,00)
Продолжительность пребывания в центральной зоне, %	3,11; 2,03 (0,00;5,91)	2,72; 1,60 (0,00; 5,61)	1,27; 0,00* (0,00; 5,28)	4,08; 3,48 (0,00; 5,35)	8,15; 2,77 (0,00; 7,87)	9,54; 2,00 (0,00; 8,88)	1,60; 0,46 (0,00; 4,91)	1,05; 0,28* ^{b, #} (0,00; 2,48)
Дистанция в периферической зоне, %	94,53; 96,35 (87,55; 100,00)	92,31; 95,00 (74,41; 99,79)	97,90; 100,00* (92,61; 100,00)	90,01; 92,41 (77,57; 100,00)	91,12; 94,59 (83,14; 100,00)	89,71; 94,82 (88,12; 100,00)	97,30; 98,05 (92,93; 100,00)	95,60; 99,70 (91,07; 100,00)
Дистанция в центральной зоне, %	5,47; 3,65 (0,00;12,45)	6,35; 4,76 (0,00; 8,43)	1,72; 0,00 * (0,00; 7,39)	8,10; 6,22 (0,00; 14,23)	8,88; 5,41 (0,00; 16,86)	10,29; 5,18 (0,00; 11,88)	2,69; 1,95 (0,00; 7,08)	2,09; 0,00 * ^b (0,00; 7,09)
Длительность замирания в периферической зоне, %	45,82; 48,86 (35,93; 62,02)	51,29; 55,71 (6,08; 81,96)	37,73; 41,39 (23,21;49,59)	54,89; 53,72 (30,79; 85,15)	54,89; 60,93 (16,76; 85,41)	52,84; 54,05 (30,81; 79,11)	39,31; 37,95 ^b (13,23; 65,23)	63,13; 75,42 ^a (7,89; 94,12)
Длительность замирания в центральной зоне, %	1,43; 0,00 (0,00; 0,87)	0,95; 0,00 (0,00; 2,01)	2,05; 0,58 (0,00; 4,99)	1,03; 0,29 (0,00; 2,60)	5,69; 0,00 (0,00;3,38)	6,60; 0,00 (0,00; 4,95)	0,45; 0,00 [#] (0,00; 1,06)	0,54; 0,00 (0,00; 1,29)
Общая длительность замирания, %	46,97; 48,86 (35,93; 66,63)	52,24; 55,71 (6,25; 82,25)	40,42; 41,53 (23,21; 56,86)	56,13; 50,46 (41,75; 75,51)	60,59; 63,78 (28,24; 94,88)	59,44; 58,67 (31,78; 88,47)	40,26; 37,95 ^b (14,24; 65,99)	63,68; 75,42 ^a (7,89; 97,41)
Количество болюсов	0,44; 0,00 (0,00; 2,00)	1,11; 0,00 (0,00; 4,00)	0,90; 0,00 (0,00; 4,00)	2,6; 2,00 ^{a, *} (0,00; 5,00)	1,88; 0,00 (0,00; 5,00)	1,19; 0,00 (0,00; 4,00)	1,15; 0,00 (0,00; 2,50)	2,32; 3,00 (0,00; 5,00)
Количество стоек	8,31; 8,00 (3,00; 12,00)	5,32; 5,00 ^a (1,00; 8,00)	4,33; 2,00* (0,00; 11,00)	2,67; 3,00* (1,00; 5,00)	7,50; 7,00 (3,00; 12,00)	5,59; 5,00 ^a (2,00; 9,00)	6,30; 6,00 (1,50; 11,50)	3,16; 3,00 ^{a, b, *} (0,00; 5,00)

Примечание: * $p < 0,05$ сравнение с группой «потомство – контроль без введения рыбьего жира» соответствующего пола; ^a $p < 0,05$ сравнение в пределах одной группы между ♀ и ♂; ^b $p < 0,05$ сравнение с группой «потомство – контроль на фон введения рыбьего жира» соответствующего пола; [#] $p < 0,05$ сравнение с группой «потомство - стресс без введения рыбьего жира» соответствующего пола.

подвергались действию хронического непредсказуемого стресса, в тесте «открытое поле», не отличались от таковых, полученных у самок группы «потомство-контроль без рыбьего жира». Более того, под влиянием рыбьего жира у таких самок статистически значимо уменьшилось время их замирания в центральной зоне «поля», по сравнению с таковым у крыс, перенесших пренатальный стресс, матери которых не получали рыбий жир. У самцов же, родившихся у крыс группы «стресс+рыбий жир», отмечалось статистически значимое уменьшение продолжительности их пребывания и дистанции перемещения в центральной зоне «поля». Количество болюсов и вертикальных стоек у них статистически значимо не отличалось от таковых у самцов, родившихся у крыс группы «стресс» без введения им рыбьего жира.

Обсуждение

Воздействие различных стрессоров во время беременности существенным образом нарушает поведение крыс-матерей и их потомства, что подтверждается, во-первых, обнаруженным нами и другими исследователями значительным увеличением процента каннибализма крысами, беременность которых протекала в неблагоприятных условиях, своего потомства в первые дни после его рождения [10], и, во-вторых, полученными нами данными об изменении поведения такого потомства в тесте «открытое поле». Изменения, выявленные у 1-месячного потомства, свидетельствуют о повышении тревожности у самок и самцов, перенесших стресс в пренатальном периоде, а также о повышении эмоциональности у таких самок и снижении исследовательской активности у самцов. К 3-месячному возрасту у самок, перенесших пренатальный стресс, помимо выявленных отклонений поведения, обнаруживали также снижение исследовательской активности. Такие самки не стремились исследовать новое пространство и остерегались выходить в центральную зону «поля», что свидетельствует об их пассивности и снижении двигательной активности. Несмотря на снижение уровня тревожности 3-месячных самцов, перенесших пренатальный стресс, в динамике наблюдения в этом возрасте количество болюсов, зарегистрированное у них в тесте «откры-

тое поле», превышало контрольную величину, что указывает на повышение эмоциональности таких самцов при попадании их в новые условия среды. Эти данные позволяют сделать вывод о долговременном характере нарушений поведения крыс обоих полов, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности. Полученные нами результаты, по-видимому, являются следствием тех стойких морфологических и функциональных изменений ЦНС, которые обнаруживаются после действия стрессоров в пренатальном периоде [1] и обусловлены нарушениями процессов нейрогенеза, дифференцировки и гибели клеток, а также нарушениями их фенотипических характеристик из-за изменения количественного и качественного состава рецепторов к нейромедиаторам, гормонам и факторам роста и нарушений пострецепторных механизмов передачи внутриклеточных сигналов этих веществ.

В отличие от многих экспериментальных исследований, в которых оценивалась возможность предупреждения или ограничения выраженности последствий пренатального стресса с помощью больших доз длинноцепочечных ω -3 ПНЖК (10-20 г рыбьего жира/кг/сут.; ДГК в дозе 100 мг/кг/сут.; ДГК+ЭПК в дозе 200 мг/кг/сут. и т.п.), мы оценили возможность использования рыбьего жира в такой дозе, которая обеспечивала бы поступление в организм ДГК+ЭПК в дозе из расчета 60 мг/кг/сут. Внутривенное введение рыбьего жира беременным крысам контрольной группы поразному влияло на характер поведения их потомства лишь в 1-месячном возрасте: у самок выявляли снижение уровня тревожности, а у самцов – наоборот, ее повышение в сочетании с увеличением уровня эмоциональности. К 3-месячному возрасту различий в поведении потомства контрольных крыс, не получавших рыбий жир, и контрольных крыс, получавших рыбий жир во время беременности, уже не наблюдалось. Нами впервые установлено, что введение рыбьего жира беременным крысам, подвергавшимся хроническому непредсказуемому стрессу, значительно снизило процент каннибализма крысами своего родившегося потомства, что свидетельствует о прямом влиянии ω -3 ПНЖК, содержащихся в рыбьем жире, на характер функционирования ЦНС крыс-матерей после рождения потомства. Вве-

дение рыбьего жира беременным крысам группы «стресс» способствовало значительному уменьшению выраженности постстрессорных расстройств поведения их 1-месячного потомства, выявляемых в тесте «открытое поле»: так, у потомства обоих полов значительно снижались уровень тревожности, у самок уменьшалась повышенная эмоциональность, а у самцов возрастал уровень исследовательской активности. Эффекты вводимого рыбьего жира беременным крысам, подвергавшимся действию стрессоров во время беременности, оказались достаточно стойкими у их потомства-самок, так как в 3-месячном возрасте ни один из изучаемых показателей в этой группе статистически значимо не отличался от таковых, выявленных у потомства-самок контрольных крыс, не получавших рыбий жир во время беременности. В отличие от самок, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности на фоне введения им рыбьего жира, у 3-месячных самцов рыбий жир не предупреждал повышение их эмоциональности и снижение исследовательской активности, но при этом способствовал уменьшению их активности, что подтверждалось уменьшением как продолжительности пребывания таких самцов в центральной зоне «поля», так и дистанции их перемещения в этой зоне. Следовательно, рыбий жир, содержащий ЭПК и ДГК, наилучшим образом ограничивал выраженность расстройств поведения, обусловленных пренатальным стрессом у самок, причем вплоть до 3-месячного возраста.

Эффективность использования рыбьего жира – источника длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот ЭПК и ДГК, для предупреждения нарушения поведения крыс, вызванных пренатальным стрессом, объясняется (1) способностью ω -3 ПНЖК включаться в состав фосфолипидов фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина в мембранах клеток ЦНС с изменением текучести клеточных мембран и изменением функционирования мембранных и внутриклеточных рецепторов к гормонам, нейромедиаторам, факторам роста и другим сигнальным молекулам с последующим изменением фенотипических свойств клеток ЦНС; (2) изменением характера образования вторичных мессенджеров, участвующих в передаче внутриклеточных сигналов; (3) изменением характера образования медиаторов

липидной природы, регулирующих протекание воспаления с преобладанием продукции медиаторов с низкой воспалительной или даже противовоспалительной активностью, что особенно актуально при действии стрессоров в пренатальном периоде, запускающих воспаление низкой интенсивности в ЦНС [11]. Эти основные универсальные механизмы действия ω -3 ПНЖК лежат в основе регуляции не только клеточного цикла клеток развивающегося мозга, но и процессов их дифференцировки, гибели и межклеточных взаимодействий. Выявленные нами половые различия в характере влияния рыбьего жира на поведение самок и самцов, перенесших пренатальный стресс, согласуются с опубликованными данными о различной выраженности действия ω -3 ПНЖК у экспериментальных животных разных полов в различных экспериментальных моделях [12, 13]. Эти половые различия могут быть обусловлены разным исходным содержанием ЭПК и ДГК в ткани мозга плодов-самок и самцов – доказано, что у самок концентрация этих кислот в плазме крови выше, чем у самцов из-за активации ферментов, участвующих в образовании этих кислот из предшественника - α -линоленовой кислоты [14], различным характером экспрессии генов, зависящих от влияния ω -3 ПНЖК, обнаруженным даже в плаценте у плодов-самок и самцов [15], а также влиянием половых стероидов на многочисленные внутриклеточные сигнальные пути с последующим изменением фенотипических свойств различных клеток, в том числе и клеток ЦНС.

Заключение

Полученные нами результаты исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Воздействие хронического непредсказуемого стресса на беременных крыс приводит к стойким нарушениям поведения их потомства в тесте «открытое поле» как в 1-месячном, так и в 3-месячном возрасте. Потомство крыс, подвергавшихся действию стрессоров во время беременности, характеризуется большей пассивностью, повышенным уровнем тревожности и эмоциональности, а также снижением исследовательской активности.

2. Введение в организм беременных кон-

трольных крыс рыбьего жира способствует уменьшению уровня тревожности их потомства-самок, но не самцов в 1-месячном возрасте.

3. Рыбий жир, вводимый в организм беременных крыс, подвергавшихся хроническому непредсказуемому стрессу, способствует уменьшению процента каннибализма самками родившегося потомства и существенным образом изменяет поведение такого потомства. Эффективность предупреждения постстрессорных нарушений поведения крыс, перенесших пренатальный стресс, выше у самок, чем у самцов. Эффекты, вызванные рыбьим жиром, сохраняются в течение более продолжительного времени у потомства-самок, но не у самцов.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Оценить отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов коррекции выявленных нарушений»

Литература

1. Prenatal stress and brain development / A. Charil [et al.] // Brain Res. Rev. – 2010 Oct. – Vol. 65, N 1. – P. 56–79.
2. Charani, K. Essential role of docosahexaenoic acid towards development of a smarter brain / K. Charani, M. Das, S. Das // Neurochem. Int. – 2015. Oct. – Vol. 89. – P. 51–62.
3. Long-chain polyunsaturated fatty acid status during pregnancy and maternal mental health in pregnancy and the postpartum period: results from the GUSTO study / M. F. Chong [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2015 Jul. – Vol. 76, N 7. – P. e848–856.
4. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration / S. F. Olsen [et al.] // Lancet. – 1992 Apr. – Vol. 339, N 8800. – P. 1003–1007.
5. Neonatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome at 9 years / C. de Jong [et al.] // Early Hum. Dev. – 2015 Oct. – Vol. 91, N 10. – P. 587–591.
6. Maternal docosahexaenoic acid feeding protects against impairment of learning and memory and oxidative stress in prenatally stressed rats: possible role of neuronal mitochondria metabolism / Z. Feng [et al.] // Antioxid. Redox Signal. – 2012 Feb. – Vol. 16, N 3. – P. 275–289.
7. n-3 PUFAs have beneficial effects on anxiety and cognition in female rats: effects of early life stress / M. M. Pusceddu [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2015 Aug. – Vol. 58. – P. 79–90.
8. Docosahexaenoic acid partially ameliorates deficits in social behavior and ultrasonic vocalizations caused by prenatal alcohol exposure / K. A. Wellmann [et al.] // Behav. Brain Res. – 2015 Jun. – Vol. 286. – P. 201–211.
9. Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia / J. I. Koenig [et al.] // Behav. Brain Res. – 2005 Jan. – Vol. 156, N 2. – P. 251–261.
10. DeSantis, D. T. The mother-litter relationship in developmental rat studies: cannibalism vs. caring / D. T. DeSantis, L. W. Schmaltz // Dev. Psychobiol. – 1984 May. – Vol. 17, N 3. – P. 255–262.
11. Rogers, L. K. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood / L. K. Rogers, C. J. Valentine, S. A. Keim // Pharmacol. Res. – 2013 Apr. – Vol. 70, N 1. – P. 13–19.
12. Omega-3 fatty acids can reverse the long-term deficits in hippocampal synaptic plasticity caused by prenatal alcohol exposure / A. R. Pattern [et al.] // Neurosci. Lett. – 2013 Sep. – Vol. 551. – P. 7–11.
13. Sex-specific effects of diets high in unsaturated fatty acids on spatial learning and memory in guinea pigs / M. Nemeth [et al.] // PLoS One. – 2015 Oct. – Vol. 10, N 10. – P. e0140485.
14. Gender differences in the n-3 fatty acids content of tissues / C. E. Childs [et al.] // Proc. Nutr. Soc. – 2008 Feb. – Vol. 67, N 1. – P. 19–27.
15. Human placental transcriptome shows sexually dimorphic gene expression and responsiveness to maternal dietary n-3 long chain polyunsaturated fatty acid intervention during pregnancy / E. M. Sedlmeier [et al.] // BMC Genomics. – 2014 Oct. – Vol. 15. – P. 941.

Поступила 15.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Charil A, Laplante DP, Vaillancourt C, King S. Prenatal stress and brain development. Brain Res Rev. 2010 Oct;65(1):56-79.
2. Gharami K, Das M, Das S. Essential role of docosahexaenoic acid towards development of a smarter brain. Neurochem Int. 2015 Oct;89:51-62.
3. Chong MF, Ong YL, Calder PC, Colega M, Wong JX, Tan CS, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid status during pregnancy and maternal mental health in pregnancy and the postpartum period: results from the GUSTO study. J Clin Psychiatry. 2015 Jul;76(7):e848-56.
4. Olsen SF, Sørensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. Lancet. 1992 Apr;339(8800):1003-7.
5. de Jong C, Kikkert HK, Seggers J, Boehm G, Decsi T, Hadders-Algra M. Neonatal fatty acid status and neurodevelopmental outcome at 9 years. Early Hum Dev. 2015 Oct;91(10):587-91.
6. Feng Z, Zou X, Jia H, Li X, Zhu Z, Liu X, et al. Maternal docosahexaenoic acid feeding protects against impairment of learning and memory and oxidative stress

- in prenatally stressed rats: possible role of neuronal mitochondria metabolism. *Antioxid Redox Signal*. 2012 Feb;16(3):275-89.
7. Pusceddu MM, Kelly P, Ariffin N, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. n-3 PUFAs have beneficial effects on anxiety and cognition in female rats: effects of early life stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Aug;58:79-90.
8. Wellmann KA, George F, Brnouti F, Mooney SM. Docosahexaenoic acid partially ameliorates deficits in social behavior and ultrasonic vocalizations caused by prenatal alcohol exposure. *Behav Brain Res*. 2015 Jun;286:201-11.
9. Koenig JJ, Elmer G, Shepard PD, Lee PR, Mayo C, Joy B, et al. Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2005 Jan;156(2):251-61.
10. DeSantis DT, Schmaltz LW. The mother-litter relationship in developmental rat studies: cannibalism vs. caring. *Dev Psychobiol*. 1984 May;17(3):255-62.
11. Rogers LK, Valentine CJ, Keim SA. DHA supplementation: current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacol Res*. 2013 Apr;70(1):13-9.
12. Patten AR, Sickmann HM, Dyer RA, Innis SM, Christie BR. Omega-3 fatty acids can reverse the long-term deficits in hippocampal synaptic plasticity caused by prenatal alcohol exposure. *Neurosci Lett*. 2013 Sep;551:7-11.
13. Nemeth M, Millesi E, Wagner KH, Wallner B3. Sex-specific effects of diets high in unsaturated fatty acids on spatial learning and memory in guinea pigs. *PLoS One*. 2015 Oct;10(10):e0140485.
14. Childs CE, Romeu-Nadal M, Burdge GC, Calder PC. Gender differences in the n-3 fatty acids content of tissues. *Proc Nutr Soc*. 2008 Feb;67(1):19-27.
15. Sedlmeier EM, Brunner S, Much D, Pagel P, Ulbrich SE, Meyer HH, et al. Human placental transcriptome shows sexually dimorphic gene expression and responsiveness to maternal dietary n-3 long chain polyunsaturated fatty acid intervention during pregnancy. *BMC Genomics*. 2014 Oct;15:941.

Received 15.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Федченко А.Н. – м.м.н., преподаватель кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лазуко С.С. – к.б.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лигецкая И.В. – ассистент кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра патологической физиологии.
E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

АВТОМАТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ЯДЕРНЫХ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ГИСТОПРЕПАРАТАХ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

ДВОРЕЦКИЙ Е.О.*, ЛЕСНИЧАЯ О.В.**, СЕНЬКОВИЧ С.А.**, ГЕНЕРАЛОВ И.И.**

*УЗ «Витебская областная клиническая больница», г.Витебск, Республика Беларусь

**УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 37-47.

AUTOMATIC REAL TIME IHC NUCLEAR MARKERS ASSESSMENT IN HISTOLOGIC SPECIMENS OF BREAST CARCINOMA

DVORETSKY E.O.*, LYASNICHAYA O.V.**, SENKOVICH S.A.**, GENERALOV I.I.**

*Public Health Establishment «Vitebsk Regional Clinical Hospital», Vitebsk, Republic of Belarus

**Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):37-47.

Резюме.

Рак молочной железы по-прежнему является ведущей онкопатологией у женщин. Точная оценка экспрессии опухолевых маркеров является принципиальной для подбора химиотерапевтических препаратов, оценки прогноза и экономической эффективности лечения конкретного пациента.

Учитывая известные проблемы применения иммуногистохимических методов в рутинной патоморфологической диагностике, в настоящей работе была разработана методика, способствующая стандартизации, снижению влияния человеческого фактора и уменьшению временных затрат на документирование.

В основе метода лежит разработанное авторами программное обеспечение «Immunopу», позволяющее обрабатывать видеопоток с камеры, присоединённой к оптическому микроскопу. Анализ происходит в режиме реального времени одновременно с проведением визуальной оценки гистопрепарата. Программа создаёт видео «дополненной реальности»: поверх позитивных и негативных клеток накладываются цветные маркеры, облегчающие восприятие, а также количественная информация, такая как общее число клеток, индекс позитивных клеток. Вся необходимая информация рассчитывается и отображается автоматически. Пользователь может сохранить фотографии, экспортировать статистику для архивации или дальнейшего анализа в программах для работы с электронными таблицами, таких как Microsoft Excel или LibreOffice Calc.

В настоящей работе проведён корреляционный анализ между визуальной и автоматической оценкой индекса позитивных клеток ($r_{\text{pearson}}=0,91$; $r_{\text{spearman}}=0,8$; $p<0,0001$).

Immunopу является свободным программным обеспечением, исходный код программы доступен в сети Интернет под лицензией MIT. Предложенная методика может найти широкое применение в клинической практике и научной работе.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимия, цитометрия, автоматический анализ изображений, машинное зрение, Ki-67, рецепторы эстрогена альфа, рецепторы прогестерона.

Abstract.

Breast cancer is the most common oncologic pathology among women worldwide. Precise cancer markers assessment is crucial for treatment development, evaluation of prognosis and economic efficiency for a given patient.

Taking into consideration known issues with immunohistochemical techniques in routine pathomorphological

diagnosis, the new method for automatic assay analysis was developed. It reduces interobserver variation, time consumption and requires less effort for documentation.

The method is based on developed original software called «Immunopy», which allows to perform video processing from camera attached to an optical microscope. Analysis accomplishes in real time, simultaneously with visual slide assessment.

The program produces «augmented reality» video with color markers overlay, which facilitates distinguishing between positive and negative cells. Numerical cell features such as count, labeling index displayed as well. User can save acquired photos, and export statistics in spreadsheet programs like Microsoft Excel or LibreOffice Calc. Correlation analysis between visual and automatic assessment of labeling index ($r_{\text{pearson}}=0,91$; $r_{\text{spearman}}=0,8$; $p<0,0001$) performed as well.

Immunopy is free software and source code is distributed under the terms of MIT license.

Given methods and algorithms can be found useful in clinical practice and research.

Key words: breast neoplasms, immunohistochemistry, image cytometry, computer-assisted image analysis, computer-assisted image interpretation, Ki-67 antigen, estrogen receptor alpha, progesterone receptors.

В Республике Беларусь рак молочной железы занимает первое место по частоте среди злокачественных новообразований у женщин [1].

Иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала играет ключевую роль в диагностике, оценке прогноза и тактики лечения. Определение ядерных маркеров, таких как рецепторы к эстрогену (ER), прогестерону (PR) и Ki-67, позволяет определить пролиферативную активность опухоли и её чувствительность к химиопрепаратам, что важно для выбора эффективных методов лечения [2, 3].

Рутинные патоморфологические исследования, проводимые с целью определения иммунофенотипического профиля опухоли, имеют ряд недостатков. Так, визуальная оценка с применением полуколичественных методик приводит к появлению элемента субъективизма в работе патоморфологов. В то же время применение методов автоматического анализа препаратов позволит снизить временные затраты и уменьшить влияние человеческого фактора при исследовании биопсийного материала.

Для оценки иммуногистохимических (ИГХ) препаратов другими авторами уже было представлено как общее [4, 5], так и специализированное [6] программное обеспечение (ПО), в том числе с открытым исходным кодом и исчерпывающей документацией. Однако данное ПО предназначено для анализа уже готовых снимков и не может предоставить мгновенный ответ. Кроме того, фотографирование необходимых полей зрения требует времени, утомительно и, при отсутствии специальной подготовки, приводит к неудовлет-

ворительным результатам. Совмещение процессов непосредственного изучения препарата и его автоматической оценки, как нам кажется, значительно упрощает постановку правильного патоморфологического диагноза. Идеальное ПО должно решать следующие задачи:

- а) немедленно получать результат анализа, не изменяя подхода патоморфолога к исследованию микропрепарата;
- б) получать пригодный для архивации снимок и связанную с ним статистику;
- в) обеспечить воспроизводимые результаты при соблюдении стандартных условий съёмки.

Таким образом, целью настоящей работы была разработка программного обеспечения, позволяющего автоматически оценивать индекс позитивных ядер в иммуногистохимических препаратах карциномы молочной железы в режиме реального времени с учётом описанных выше требований.

Материал и методы

Исследуемый патоморфологический материал

Разработанный алгоритм тестировался на готовых гистологических микропрепаратах карциномы молочной железы, взятых из архива УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро». Гистологические микропрепараты представляли собой срезы толщиной 5-7 мкм, приготовленные из фиксированных в формалине и уплотнённых парафином фрагментов опухоли. Срезы были окрашены непрямым иммунопероксидазным методом с применением антител к рецепторам

эстрогена и прогестерона, фактору пролиферации Ki-67. В качестве хромогена для срезов был использован 3,3'-диаминобензидин (DAB), для фонового контр-окрашивания – гематоксилин (HEM) [7, 8].

Оборудование

Микроскоп Leica DMI 2000 со светофильтром DLF (англ. *daylight filter*).

Цветная камера Leica DFC295 с CMOS матрицей и разрешением 2048×1536 (3,1 МРх).

Персональный компьютер под управлением MS Windows XP Professional x86 (NVIDIA GeForce 9600 GT / Intel Celeron E3300).

Программные средства

Программное обеспечение было написано на языке Python с использованием библиотек Numpy, Scipy, Scikit-image, OpenCV, PySide (Qt), PyOpenGL, PyOpenCL [9-14]. Для прототипирования алгоритма и генерации иллюстраций к данной работе применялась библиотека Matplotlib [15] в окружении IPython [16].

Leica Microsystems предоставляет два способа захвата изображений со своих камер: посредством Leica Application Suite и через TWAIN-интерфейс. Ни один из них не позволяет работать с камерой из других приложений напрямую и получать видеопоток. Данная проблема была решена с использованием программного адаптера Baumer optronic проекта µManager [17]. Этот программный пакет разрабатывается Калифорнийским университетом в Сан-Франциско (UCSF) в лаборатории имени Рона Вале и, являясь программным обеспечением с открытым исходным кодом, предоставляет графический интерфейс и библиотеку функций для управления автоматизированными микроскопами.

В процессе использования адаптера были обнаружены ошибки, однако благодаря открытому исходному коду их удалось устранить. Команда разработчиков UCSF приняла от автора Immunору исправленный исходный код в июле 2014 г. [18].

Реализация алгоритма

Общий принцип исследования

Приложение Immunору разрабатывалось с учётом используемых в Республике Беларусь протоколов окрашивания и анализа гистологических препаратов [7]. Разработчик программы стремился свести к минимуму ру-

тинные подготовительные операции и полностью избавиться от необходимости подстройки алгоритма в процессе изучения препарата, стремясь создать удобный экономящий время инструмент.

При перемещении препарата компьютер непрерывно обрабатывает изменяющееся изображение с камеры, при этом на мониторе отображается текущее поле зрения с автоматически рассчитанной статистикой (индекс позитивных клеток) и помеченными ядрами клеток. При необходимости можно вывести на экран только негативные или только позитивные ядра, при этом каждое из них помечается индивидуально (рис. 6).

Далее будет рассмотрена подготовка оборудования, все этапы получения и анализа видеопотока, а также подробности, касающиеся тонкой настройки, сохранения статистики и архивации изображений. Скриншот главного окна программы представлен на рисунке 1, также опубликован видеоролик, демонстрирующий работу алгоритма [19].

Настройка микроскопа

Использование Immunору не требует какой-либо перенастройки оборудования. Описанные ниже аспекты учитываются в любой лаборатории, проводящей микроскопические исследования.

Общей практикой в патоморфологических лабораториях является исследование препаратов на среднем увеличении (объективы 10х и 20х). В сочетании с имеющейся камерой алгоритм лучше всего показал себя в работе с объективом 20х.

Используемые для освещения препарата галогеновые лампы дают мягкий теплый свет. Рекомендуется применить синий светофильтр (DLF) для коррекции жёлтого оттенка. Более тонкая программная настройка баланса белого описана в следующем подразделе.

Оптическая система микроскопа должна быть подготовлена обычным образом: конденсор центрирован, а свет настроен по Кёлеру (нем. *Köhler illumination*).

Требования к камере

Разрешение получаемого изображения должно быть, как минимум 2 пикселя/мкм, с учётом используемого объектива, и при этом охватывать достаточное поле зрения. Допускается использование оборудования с меньшей разрешающей способностью – кадры бу-

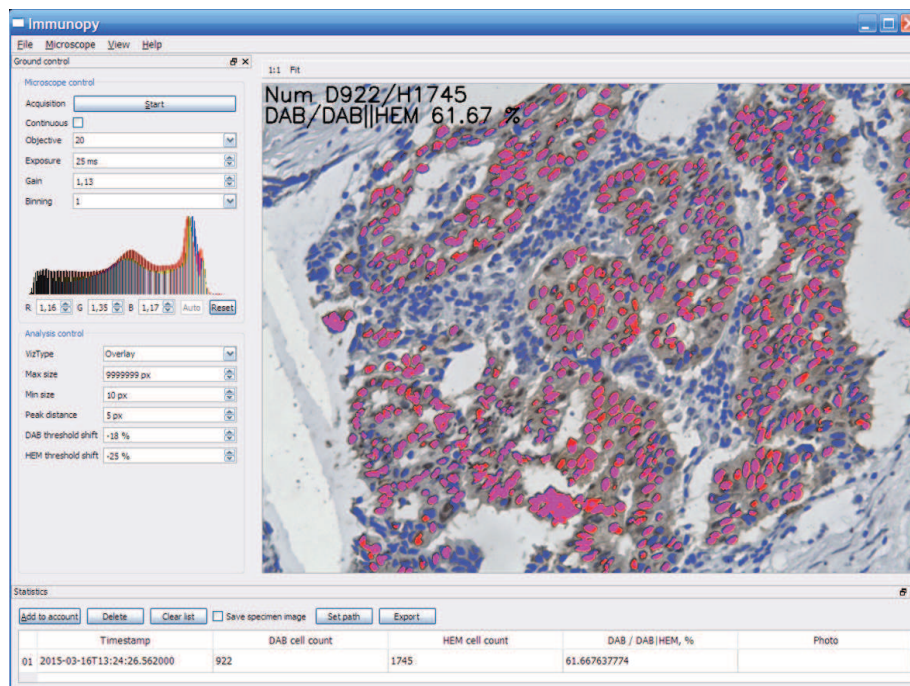


Рисунок 1 – Основное окно программы.

дуг увеличены до необходимого разрешения путём линейной интерполяции, однако качество их анализа не гарантируется.

Получение изображений

Окраска препаратов

Immunopy работает с препаратами, окрашенными 3,3'-диаминобензидином (DAB) и гематоксилином (HEM). Для полного понимания работы алгоритма и получения воспроизводимых результатов потребуются рассмотреть особенности взаимодействия краситель-клетка.

ДАВ (хромоген) даёт окраску золотисто-коричневого цвета. Поскольку в нашем исследовании выявлялись маркеры ER, PR и Ki-67, локализующиеся в ядре, ядра позитивных клеток карциномы молочной железы приобретали золотисто-коричневую окраску.

Базофильный краситель гематоксин также окрашивает ядра, но в синий цвет. Упрощённо оценка экспрессии антигена в препарате (англ. *labeling index*) определяется как отношение количества позитивных (коричневых) ядер ко всем ядрам клеток препарата молочной железы (коричневым и синим). Следует отметить, что ядра позитивных клеток содержат оба красителя одновременно (наблюдается колокализация), хотя это часто незаметно для глаз.

Реакции антиген-антитело (к ним относятся и ИГХ) не являются стехиометрическими, и интенсивность окраски DAB зависит от количества антигена нелинейно. DAB не поглощает свет, а рассеивает его, т. е. не следует закону Бугера-Ламберта-Бера, который описывает линейное отношение между концентрацией вещества в среде и её результирующей оптической плотностью. Кроме того, спектр DAB варьирует в широких пределах в зависимости от концентрации [20].

Таким образом, нестабильность спектра DAB усложняет выделение индивидуальных красителей. Описанные ограничения не позволяют точно измерить количество определяемого в образце антигена.

Настройка освещения и баланса белого

В качестве источника света в современных оптических микроскопах используется лампа накаливания. В зависимости от приложенного напряжения она изменяет свою яркость и цветовую температуру: с повышением яркости жёлтый цвет стремится к сине-белому. Изменение цветовой температуры просвечиваемого препарата света определяет характер его окраски и значительно влияет на восприятие.

Пучок света от лампы, пройдя через препарат, поглощается красителем. Разные красители имеют разные спектры поглощения,

что и формирует характерный для них цвет окрашивания. Комбинирование различных красителей позволяет получить необходимую контрастность препарата: выделить строму, визуальнo отделить ядра от цитоплазмы.

Immunopу выделяет каждый из красителей и обрабатывает их по отдельности. Алгоритм цветовой деконволюции, лежащий в основе данной операции, требует, чтобы поступающее на вход изображение имело корректный баланс белого [21, 22]. Это означает, что не занятый клетками фон должен быть белым или нейтрально-серым. В работе [6] оптимальным значением яркости (средней интенсивности серого) для пустого калибровочного изображения указывается диапазон 200-250.

Для удовлетворения этих требований была применена следующая методика:

а) установить нейтральный или DLF светофильтр, если требуется. Сфокусироваться на препарате и настроить комфортную для человека яркость лампы и экспозицию, избегая пере- и недоэкспонирования. Для удобства проведения этого этапа в графическом интерфейсе (рис. 1) отображается гистограмма;

б) удалить препарат. Поле зрения станет равномерно освещенным, возможно с оттенком, который необходимо убрать;

в) нажать кнопку «Auto». Immunopу начнёт воспринимать свет пустого поля как белый. Оттенок, если таковой был, исчезнет (рис. 2б);

г) установить препарат и начать исследование.

По нажатию кнопки «Auto» происходит определение доминирующих значений гистограммы каждого из цветовых каналов и расчёт соответствующих им множителей коррекции [23]. Любой из множителей может быть изменён вручную в любой момент времени.

После коррекции баланса белого яркость изображения регулируется только изменением времени выдержки (экспозиции) камеры, так как изменение яркости лампы приводит к нежелательному сдвигу её цветовой температуры. В любом случае вследствие нелинейных характеристик камер изменение этих параметров в процессе съёмки может привести к смещению цветового баланса.

Анализ кадров

Соблюдение масштаба

В графическом интерфейсе Immunopу имеется список откалиброванных объективов используемого микроскопа. Программа автоматически масштабирует полученное с камеры изображение до разрешения 2 пикселя/мкм, в зависимости от выбранного объектива, путём линейной интерполяции.

Фильтрация

Для уменьшения шумов изображение обрабатывается срединным фильтром с размером окрестности 2×2 пикселя.

Выделение красителей

Красители разделяются при помощи метода обратной цветовой свёртки (англ. *color deconvolution*) на два полутоновых изображения: для НЕМ и для DAB (рис. 3) [22]. До этапа подсчёта статистики они обрабатываются независимо друг от друга.

Порог

Для отделения клеток от фона (первичной сегментации) используется метод глобальной пороговой бинаризации (англ. *threshold*). Значение порога находится по математическому методу, предложенному Yen [24]; полученное значение изменяется в соответствии с константой, определённой экспериментально (рис. 4). Отделённые от фона данным методом клетки представлены на рисунке 5а, д.

Сегментация и фильтрация

Сегментация путём определения глобаль-

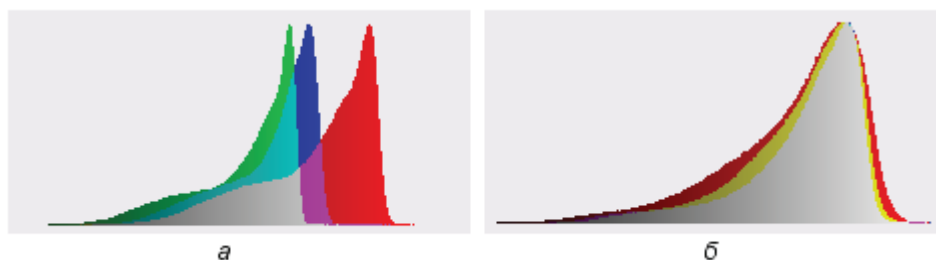


Рисунок 2 – RGB гистограммы до (а) и после (б) коррекции баланса белого.

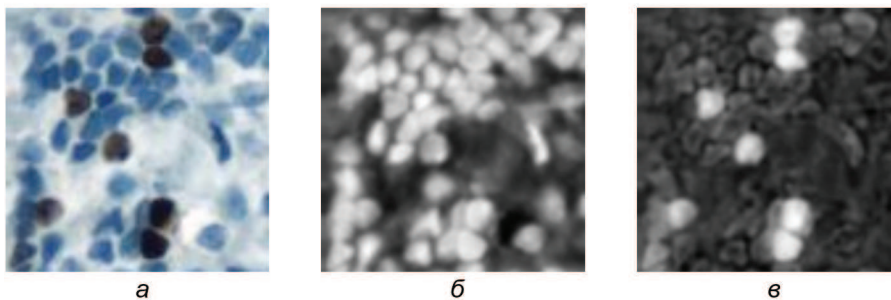


Рисунок 3 – Исходное изображение (а); выделенные при помощи обратной свёртки изображения оптической плотности HEM и DAB соответственно (б, в).

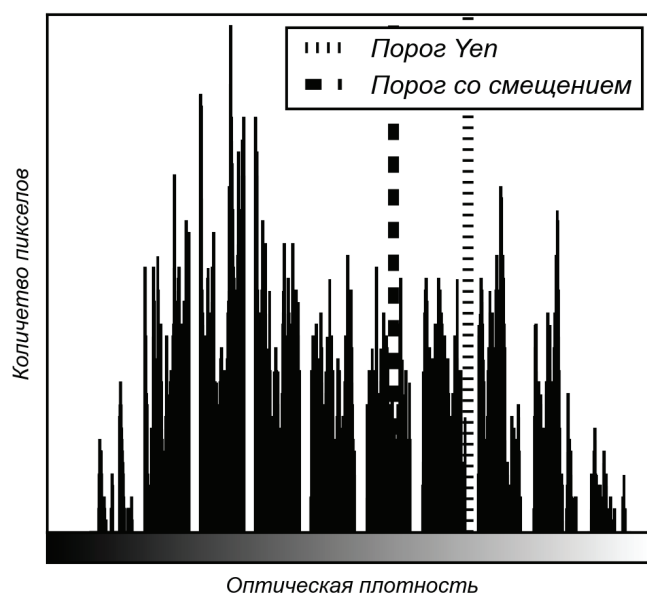


Рисунок 4 – Пример гистограммы изображения оптической плотности DAB с рассчитанным по алгоритму Yen порогом.

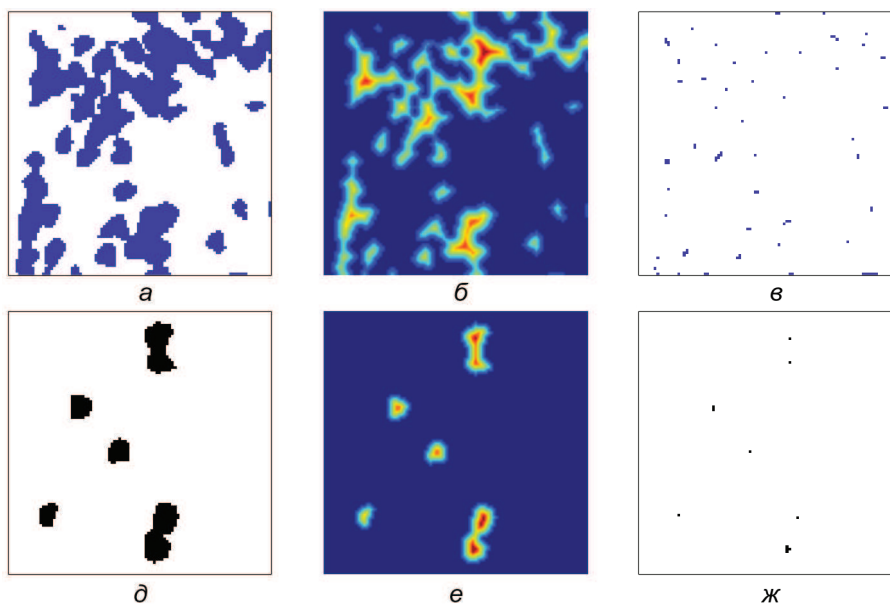


Рисунок 5 – Маска для HEM (а); EDT для HEM (б); точки роста, соответствующие индивидуальным ядрам, для HEM (в); маска для DAB (д); EDT для DAB (е); точки роста, соответствующие индивидуальным ядрам, для DAB (ж).

ного порога является быстрым, но неточным методом, так как не учитывает локальные вариации оптической плотности красителя на изображении. В итоге переходы между двумя близко расположенными клетками могут не быть идентифицированы как фон. Определение расположения индивидуальных ядер определяется на основе пиков (рис. 5в, ж), рассчитанных при помощи функции преобразования расстояния EDT (англ. *euclidean distance transform*) (рис. 5б, е). Эта информация учитывается алгоритмом водораздела [25], который и осуществляет окончательную сегментацию. Описанные преобразования позволяют получить два изображения (для НЕМ и DAB), каждое из которых содержит объекты, соответствующие индивидуальным окрашенным клеткам (рис. 6).

На изображении встречаются обломки клеток, дефекты окрашивания, а также лишние клетки (например, фибробласты), подсчёт которых не требуется. Для их удаления применяется фильтрация по размеру: удаляются слишком маленькие и слишком большие объекты. Предельные размеры подлежащих фильтрации частиц могут быть изменены пользователем. Сегментированные клетки с удалёнными артефактами продемонстрированы на рисунке 6б, в.

Методы количественной оценки маркеров

Программа позволяет оценивать количество ядер в поле зрения, а также соотношение занимаемых ими площадей.

Поскольку гематоксилин должен окрашивать все ядра, индекс позитивных клеток (англ. *labeling index*) может быть рассчитан путём подсчёта индивидуальных ядер по формуле 1:

$$I_{positive} = \frac{N_{DAB}}{N_{HEM}} \times 100 \quad (1)$$

где I – индекс позитивных клеток, %;

N – количество ядер, окрашенных НЕМ или DAB.

Однако на практике данный подход применять затруднительно, так как артефакты окрашивания снижают точность сегментации. Так, если интенсивность DAB велика, а контрастирование гематоксилином не выражено, часть отрицательных ядер не будет подсчитана. Применение хромогена с более ясным спектром и линейными характеристиками светопоглощения, такого как АЕС (3-амино-9-этилкарбазол), уменьшает данный неблагоприятный эффект.

Поскольку необходимо измерить соотношение позитивных и негативных ядер клеток одного типа, то можно допустить, что частное площадей ядер будет примерно равно частному от их абсолютного количества. Учитывая возможную колокализацию красителей (ядро может содержать и DAB, и НЕМ), за общую площадь можно принять попиксельную дизъюнкцию их масок (матриц) по формуле 2:

$$I_{positive} = \frac{S(M_{DAB})}{S(M_{HEM} \vee M_{DAB})} \times 100 \quad (2)$$

где I – индекс позитивных клеток, %;

$S(M)$ – площадь, занимаемая красителем на двумерной матрице M , в пикселях.

Графическое представление данного метода представлено на рисунке 6а как отношение площади колокализованного DAB и НЕМ (розовый цвет) ко всей окрашенной площади (розовый и синий цвета). Данный подход показал наибольшую стабильность и был использован как основной при тестировании программы.

Сбор и сохранение результатов анализа

Immunopу в процессе анализа препарата предоставляет следующие возможности:

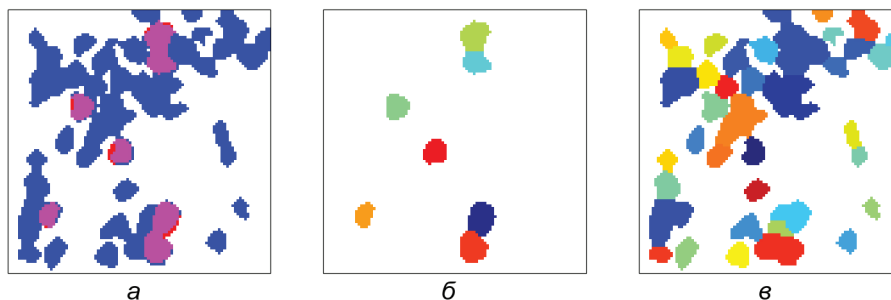


Рисунок 6 – Сегментированные изображения в псевдоцветах, часть объектов отфильтрована по размеру. Колокализация обоих красителей (а); ядра, меченные НЕМ (б); ядра, меченные DAB (в).

а) сохранение количественных данных по проанализированным полям зрения с привязкой по времени (в виде таблицы);

б) сохранение изображения текущего поля зрения в формате TIFF (с компрессией или без неё);

в) экспорт накопленных данных в формат электронных таблиц CSV (данный формат поддерживается программами MS Excel и Libreoffice Calc).

Результаты и обсуждение

Для тестирования программы использовались препараты инвазивного рака молочной железы. Срезы были окрашены непрямым иммунопероксидазным методом (выявлялась экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона и Ki-67) [7, 8].

Репрезентативным считалось поле зрения, в котором инвазивный компонент опухоли, взятый из периферической зоны карциномы, имел минимальное количество артефактов приготовления и окрашивания срезов и для изучаемого среза максимально экспрессировал исследуемые маркеры. В каждом поле зрения находилось как минимум 500 клеток инвазивного компонента рака.

Экспрессия маркеров была оценена в 51 поле зрения как визуально, так и с помощью программы Immunopur (с подсчётом DAB-позитивных клеток и общего количества опухолевых клеток в поле зрения). Про-

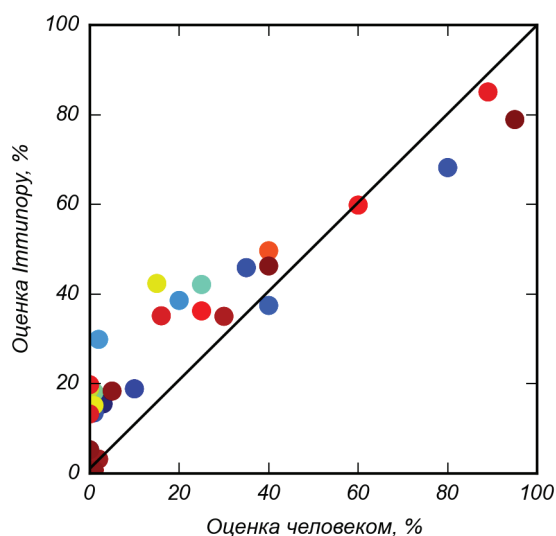


Рисунок 7 – Корреляционная взаимосвязь оценки индекса позитивных клеток патоморфологом и программой.

граммное обеспечение показало высокий уровень корреляции с оценкой, данной человеком ($r_{\text{pearson}}=0,91$; $r_{\text{spearman}}=0,8$; $p<0,001$ (рис. 7).

Immunopur разрабатывался с расчётом на высокую производительность и может использовать преимущества современных многоядерных процессоров и графических ускорителей (табл. 1). Так, во время работы Immunopur запущен пул процессов для параллельной сегментации изображения, а также несколько потоков для неблокирующего захвата видеопотока, вывода графики и пр. Если в системе присутствует современная видеокарта с поддержкой OpenCL (General Purpose Graphic Processor Unit – GPGPU), алгоритм цветовой деконволюции выполняется на ней [14, 26].

Как видно из таблицы 1, обработка видеопотока в реальном времени — ресурсоёмкий процесс. Различие в FPS для одного и того же CPU обусловлено большей площадью поля зрения для объектива 10x. Для удобства работы рекомендуется использование производительного компьютера. В случае отсутствия в лаборатории такового, в Immunopur предусмотрен режим анализа полей зрения «по требованию»: программа выводит на экран необработанное видео, а при нажатии соответствующей кнопки проводится расчёт статистики для последнего кадра.

В процессе тестирования работы Immunopur сформировались определённые требования к используемому оборудованию и качеству исследуемых препаратов. В целом они не отличаются от общепринятых, логичны и соответствуют наиболее комфортным условиям для работы патоморфолога.

Некоторые исследователи отмечают, что, несмотря на использование общепринятых протоколов, имеются существенные различия в качестве окраски и интерпретации результатов иммуногистохимической реакции в разных лабораториях [3]. Поэтому для получения стабильных, воспроизводимых результатов рекомендуется применять аутостейнер. Остаётся открытым вопрос выбора хромогена. Продукт полимеризации DAB не поглощает, а рассеивает свет, при этом давая широкий безликий спектр [21]. Таким образом, избыток или недостаток хромогена даёт различный спектр, что неблагоприятно для алгоритма обратной цветовой свертки. Несмотря на недостатки данного красителя, он лучше подходит

Таблица 1 – Сравнение производительности алгоритма для разных объективов и CPU

CPU	Объектив	FPS	FPS с OpenCL (GPGPU)
Intel® Celeron™ E3300 2.50GHz, два ядра	10x	0,19	0,28
Intel® Celeron™ E3300 2.50GHz, два ядра	20x	0,59	0,73
Intel® Core™ i7-2600 3.40GHz, четыре ядра	10x	0,64	1,1
Intel® Core™ i7-2600 3.40GHz, четыре ядра	20x	2,7	3,0

для длительного хранения препаратов, так как потенциально более привлекательный АЕС со временем выцветает.

В условиях недостаточного прокрашивания препарата алгоритмом могут выявляться не все клетки. Пользователь может понизить установленный по умолчанию порог ядра/фон, чтобы восстановить подсчёт слишком бледных ядер.

В случае избытка DAB, хромоген выявляется в цитоплазме, что приводит к увеличению ложнопозитивных результатов. К сожалению, DAB не пропускает свет, и сегментировать широкие коричнево-чёрные поля, захватывающие целые группы ядер, в этом случае практически невозможно.

Наиболее неблагоприятным вариантом является избыточное окрашивание одним красителем и недостаточное – другим.

Следует отметить, что препараты с описанными выраженными дефектами непригодны для оценки как машиной, так и человеком.

Заключение

Разработан алгоритм, позволяющий достоверно оценивать индекс позитивных клеток (англ. *labeling index*) в иммуногистохимически окрашенных препаратах молочной железы.

Написано и апробировано программное обеспечение, позволяющее автоматически оценивать индекс позитивных ядер в иммуногистохимических препаратах карциномы молочной железы в режиме реального времени.

Исходный код программного обеспечения опубликован в сети Интернет и свободно доступен по лицензии MIT [27].

Реализован новый подход к патоморфологическому исследованию, при котором изучение препарата невооружённым глазом

сопровождается видео с помеченными на нём клетками и рассчитанной статистикой, облегчающими постановку патоморфологического диагноза («дополненная реальность»).

Проведено тестирование работы программы на препаратах карциномы молочной железы (выявлялись маркеры ER, PR, Ki-67). ПО показало высокий уровень корреляции с «золотым стандартом» – ручным патоморфологическим исследованием ($r_{\text{pearson}}=0,91$; $r_{\text{spearman}}=0,8$; $p<0,001$).

Благодаря функциям сохранения фотографий и экспорта статистики, данное ПО является удобным инструментом для проведения научных и рутинных патоморфологических исследований. Мгновенное получение результата анализа исключает непреднамеренное сохранение некачественных фотографий и ошибочных данных.

Литература

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Акселя // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3, прил. 1. – С. 9–170.
2. Герштейн, Е. С. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы / Е. С. Герштейн // Практик. онкология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 38–44.
3. Allred, D. C. Issues and updates: evaluating estrogen receptor- α , progesterone receptor, and HER2 in breast cancer / D. C. Allred // Modern Pathology. – 2010 May. – Vol. 23, suppl. 2. – P. S52–59.
4. CellProfiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes / A. E. Carpenter [et al.] // Genome Biol. – 2006. – Vol. 7, N 10. – P. R100.
5. Improved structure, function and compatibility for CellProfiler: modular high-throughput image analysis software / L. Kametsky [et al.] // Bioinformatics. – 2011 Apr. – Vol. 27, N 8. – P. 1179–1180.
6. ImmunoRatio: a publicly available web application for quantitative image analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and Ki-67 / V. J. Tuominen

- [et al.] // *Breast. Cancer. Res.* – 2010. – Vol. 12, N 4. – P. R56.
7. Иммуногистохимические методы исследования новообразований различного генеза : инструкция по применению / Э. А. Надыров [и др.]. – Гомель, 2011. – 23 с.
 8. Метод иммуногистохимической оценки гормонорецепторного статуса и HER2/NEU при раке молочной железы : инструкция по применению / О. В. Лесничая [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 8 с.
 9. Oliphant, T. E. Python for Scientific Computing / T. E. Oliphant // *Computing in Science & Engineering*. – 2007 Jun. – Vol. 9, N 3. – P. 10–20.
 10. van der Walt, S. The NumPy Array: A Structure for Efficient Numerical Computation / S. van der Walt, S. C. Colbert, G. Varoquaux // *Computing in Science & Engineering*. – 2011. – Vol. 13, N 2. – P. 22–30.
 11. SciPy: Open source scientific tools for Python [Electronic resource]. – 2001. – Mode of access: <http://scipy.org/>. – Date of access: 15.11.2015.
 12. Scikit-image: image processing in Python / S. van der Walt [et al.] // *PeerJ*. – 2014. – Vol. 2. – P. e453.
 13. Bradski, G. The opencv library / G. Bradski // *Doctor Dobbs Journal*. – 2000 Nov. – Vol. 25, N 11. – P. 120–126.
 14. PyCUDA and PyOpenCL: A Scripting-Based Approach to GPU Run-Time Code Generation / A. Klöckner [et al.] // *Parallel Computing*. – 2012 Mar. – Vol. 38, N 3. – P. 157–174.
 15. Hunter, J. D. Matplotlib: A 2D Graphics Environment / J. D. Hunter // *Computing in Science Engineering*. – 2007 May-Jun. – Vol. 9, N 3. – P. 90–95.
 16. Pérez, F. IPython: A System for Interactive Scientific Computing / F. Pérez, B. E. Granger // *Computing in Science Engineering*. – 2007 May-Jun. – Vol. 9, N 3. – P. 21–29.
 17. Computer control of microscopes using µManager / A. Edelstein [et al.] // *Curr. Protoc. Mol. Biol.* – 2010 Oct. – Chapter. – Unit 14.20.
 18. Дворецкий, Е. О. Разработка протоколов захвата изображений с использованием свободного программного обеспечения Micro-manager / Е. О. Дворецкий // *Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XIV междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию образования ВГМУ, Витебск, 23–24 окт. 2014. – Витебск, 2014. – С. 59–60.*
 19. Dvoretzky, E. Ki67 labeling index in breast carcinoma slice (colorized) [Electronic resource] / Eugene Dvoretzky // Youtube. – 2015. – Mode of access: <https://www.youtube.com/watch?v=jwfPKooYHZs>. – Date of access: 15.11.2015.
 20. van der Loos, C. M. Multiple Immunoenzyme Staining: Methods and Visualizations for the Observation With Spectral Imaging / C. M. van der Loos // *J. Histochem. Cytochem.* – 2008 Apr. – Vol. 56, N 4. – P. 313–328.
 21. Landini, G. Colour Deconvolution [Electronic resource] / G. Landini. – 2015. – Mode of access: <http://mccourse.com/landinig/software/cdeconv/cdeconv.html>. – Date of access: 03.10.2014.
 22. Ruifrok, A.C. Quantification of histochemical staining by color deconvolution / A. C. Ruifrok, D. A. Johnston // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* – 2001 Aug. – Vol. 23, N 4. – P. 291–299.
 23. Viggiano, J. A. S. Comparison of the accuracy of different white-balancing options as quantified by their color constancy / J. A. S. Viggiano // *Sensors and Camera Systems for Scientific, Industrial, and Digital Photography. Applications V.* – San Jose, California, 2004. – P. 323–333.
 24. Sezgin, M. Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation / M. Sezgin, B. Sankur // *Journal of Electronic Imaging*. – 2004 Jan. – Vol. 13, N 1. – P. 146–168.
 25. Applying watershed algorithms to the segmentation of clustered nuclei / N. Malpica [et al.] // *Cytometry*. – 1997. – Vol. 28. – P. 289–297.
 26. Дворецкий, Е. О. Вычислительная оптимизация метода спектрального разделения гистологических красителей / Е. О. Дворецкий // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 23–24 апр. 2015 г. – Витебск, 2015. – С. 699–701.*
 27. Dvoretzky, E. Immunopy [Electronic resource] / Eugene Dvoretzky // Github. – 2015. – Mode of access: <https://github.com/radioxoma/immunopy>. – Date of access: 10.10.2015.

Поступила 11.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Davydov MI, Aksel EM, red. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 g. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2009]. *Vestn RONTs im NN Blokhina RAMN*. 2011;22(3) pril 1:9-170.
2. Gershteyn ES. Tkanevye markery kak faktory prognoza pri rake molochnoi zhelezy [Fabric markers as forecast factors at a breast cancer]. *Prakt Onkologiya*. 2002;3(1):38-44.
3. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor- α , progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod Pathol*. 2010 May;23 Suppl 2:S52-9.
4. Carpenter AE, Jones TR, Lamprecht MR, Clarke C, Kang IH, Friman O, Guertin DA, Chang JH, Lindquist RA, Moffat J, Golland P, Sabatini DM. CellProfiler: image analysis software for identifying and quantifying cell phenotypes. *Genome Biol*. 2006;7(10):R100.
5. Kametsky L, Jones TR, Fraser A, Bray MA, Logan DJ, Madden KL, Ljosa V, Rueden C, Eliceiri KW, Carpenter AE. Improved structure, function and compatibility for CellProfiler: modular high-throughput image analysis software. *Bioinformatics*. 2011 Apr;27(8):1179-80.
6. Tuominen VJ, Ruotoistenmäki S, Viitanen A, Jumppanen M, Isola J. ImmunoRatio: a publicly available web application for quantitative image analysis of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and Ki-67. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):R56.
7. Nadyrov EA, Rogov YuI, Dubrovskiy ACh, Voropaev

- EV, Achinovich SL, Krylov AYU, Bogdanovich AP, Prokopovich AS. Immunogistokhimicheskie metody issledovaniia novoobrazovaniia razlichnogo geneza [Immunohistochemical methods of research of neoplasms of various genesis]: instruktsiia po primeneniui. Gomel, RB; 2011. 23 p.
8. Lesnichaya OV, Krylov EYu, Dubrovskiy ACh, Vozmitel MA. Metod immunogistokhimicheskoi otsenki gormonoretseptornogo statusa i HER2/NEU pri rake molochnoi zhelezy [A method of an immunohistochemical assessment of the gormonoretseptorny status and HER2/NEU at a breast cancer]: instruktsiia po primeneniui. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 8 p.
 9. Oliphant TE. Python for Scientific Computing. Computing in Science & Engineering. 2007 Jun;9(3):10-20.
 10. van der Walt S, Colbert SC, Varoquaux G. The NumPy Array: A Structure for Efficient Numerical Computation. Computing in Science & Engineering. 2011;13(2):22-30.
 11. SciPy: Open source scientific tools for Python [Internet]. 2001 [cited 2015 Nov 15]. Available from: <http://scipy.org/>.
 12. van der Walt S, Schönberger JL, Nunez-Iglesias J, Boulogne F, Warner JD, Yager N, Gouillart E, Yu T. Scikit-image: image processing in Python. PeerJ. 2014;2:e453.
 13. Bradski G. The opencv library. Doctor Dobbs Journal. 2000 Nov;25(11):120-6.
 14. Klöckner A, Pintob N, Leed Yu, Catanzarod B, Ivanove P, Fas A. PyCUDA and PyOpenCL: A Scripting-Based Approach to GPU Run-Time Code Generation. Parallel Computing. 2012 Mar;38(3):157-74.
 15. Hunter JD. Matplotlib: A 2D Graphics Environment. Computing in Science Engineering. 2007 May-Jun;9(3):90-5.
 16. Pérez F, Granger BE. IPython: A System for Interactive Scientific Computing. Computing in Science Engineering. 2007 May-Jun;9(3):21-9.
 17. Edelstein A, Amodaj N, Hoover K, Vale R, Stuurman N. Computer control of microscopes using µManager. Curr Protoc Mol Biol. 2010 Oct;Chapter:Unit14.20.
 18. Dvoretzkiy EO. Razrabotka protokolov zakhvata izobrazheniispolzovaniemsvobodnogo programmogo obespecheniia Micro-manager [Development of protocols of capture of images with use of the free software of Micro-manager]. Studencheskaia meditsinskaia nauka XXI veka: materialy XIV mezhdunar nauch-prakt konf, posviashch 80-letiiu obrazovaniia VGMU, Vitebsk 23–24 okt 2014. Vitebsk, RB; 2014. P. 59-60.
 19. Dvoretzkiy E. Ki67 labeling index in breast carcinoma slice (colorized) [Internet]. Youtube. 2015 [cited 2015 Nov 15]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=jwfPKooYHZs>.
 20. van der Loos CM. Multiple Immunoenzyme Staining: Methods and Visualizations for the Observation With Spectral Imaging. J Histochem Cytochem. 2008 Apr;56(4):313-28.
 21. Landini G. Colour Deconvolution [Internet]. 2015 [cited 2014 Oct 3]. Available from: <http://mecourse.com/landing/software/cdeconv/cdeconv.html>.
 22. Ruifrok AC, Johnston DA. Quantification of histochemical staining by color deconvolution. Anal Quant Cytol Histol. 2001 Aug;23(4):291-9.
 23. Viggiano JAS. Comparison of the accuracy of different white-balancing options as quantified by their color constancy. In: Sensors and Camera Systems for Scientific, Industrial, and Digital Photography. Applications V. San Jose, California; 2004. P. 323-33.
 24. Sezgin M, Sankur B. Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation. Journal of Electronic Imaging. 2004 Jan;13(1):146-68.
 25. Malpica N, de Solo'zano CO, Vaquero JJ, Santos A, Vallcorba I, Garcí'a-Sagredo JM, del Pozo F. Applying watershed algorithms to the segmentation of clustered nuclei. Cytometry. 1997;28:289-97.
 26. Dvoretzkiy EO. Vychislitel'naia optimizatsiia metoda spektral'nogo razdeleniia gistologicheskikh krasitelei [Computing optimization of a method of spectral separation of histological stains]. V: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 67-i itogovoi nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh, Vitebsk 23–24 apr 2015 g. Vitebsk, RB; 2015. P. 699-701.
 27. Dvoretzkiy E. Immunopy [Internet]. Github. 2015 [cited 2015 Oct 10]. Available from: <https://github.com/radioxoma/immunopy>.

Received 11.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Дворецкий Е.О. – врач-интерн УЗ «Витебская областная клиническая больница»;

Лесничая О.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Сенькович С.А. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Генералов И.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микробиологии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии. E-mail: radioxoma@gmail.com – Дворецкий Евгений Олегович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ГИАЛУРОНИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

ЮПАТОВ Г.И.*, ПРИЩЕПЕНКО В.А.***, КОРНИЛОВ А.В.***

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

**УЗ «Витебский областной клинический роддом», г.Витебск, Республика Беларусь

***УЗ «Витебская городская центральная клиническая больница», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 48-54.

HYALURONIDASE ACTIVITY OF BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS

YUPATOV G.I.*, PRYSHCHPENKA V.A.***, KORNILOV A.V.***

*Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

**Public Health Establishment «Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital», Vitebsk, Republic of Belarus

***Public Health Establishment «Vitebsk Town Central Clinical Hospital», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):48-54.

Резюме.

Цель работы – оценить уровень гиалуронидазной активности сывороток крови у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы. Гиалуронидазная активность сыворотки крови определялась методом риванолового сгустка. Определение гиалуронидазной активности основано на образовании сгустка риванола с гиалуроновой кислотой обратно пропорционально деполимеризации последней. Оценивались титр сыворотки, в котором определялась активность, а также величина риванолового сгустка.

Было обследовано 32 пациента, страдающих циррозом печени. Класс тяжести заболевания по Чайлд-Пью А (n=5), В (n=12), С (n=15). Из них 18 (56%) мужчин, 14 (44%) женщин. Средний возраст исследуемой группы $54 \pm 10,82$ года. Контрольную группу составили 24 донора станции переливания крови. Из них 12 (54%) мужчин, 10 (46%) женщин, средний возраст $40,5 \pm 10,1$.

Результаты. В результате исследования гиалуронидазной активности сыворотки крови пациентов, страдающих циррозом печени, установлено: титр сыворотки, в котором определялась гиалуронидазная активность у пациентов с циррозом печени, составил 1/8000–1/16000, что в 2-4 раза превышает максимальный титр сыворотки в группе доноров (1/4000). Установлено, что у пациентов, страдающих циррозом печени, в процессе лечения на 7 сутки происходит снижение активности гиалуронидазы ($p < 0,05$). В то же время, уровень гиалуронидазной активности, несмотря на проводимую терапию, остается достоверно выше, чем у доноров ($p < 0,05$).

Ключевые слова: гиалуронидазная активность, цирроз печени.

Abstract.

Objectives. To determine the level of blood serum hyaluronidase activity in patients with hepatic cirrhosis.

Material and methods. Blood serum hyaluronidase activity was defined by the rivanol clot method. Hyaluronidase activity determination is based on the formation of the clot of rivanol with hyaluronic acid which is in an inverse proportion to the depolymerization of the latter under the effect of hyaluronidase activity of various origin. The serum titer, in which the activity was determined, as well as the size of rivanol clot were estimated.

32 patients suffering from cirrhosis of the liver were examined. Severity class of the disease was by Child-Pugh A (n=5), B (n=12), C (n=15). 18 out of these cases (56%) were men and 14 (44%) women. The average age of the studied group made up $54 \pm 10,82$ years. The control group included 24 donors from the blood transfusion station,

12 out of them (54%) were men and 10 (46%) women. The average age of the control group made up $40,5 \pm 10,1$ years.

Results. As a result of the study of blood serum hyaluronidase activity of the patients having hepatic cirrhosis it was established that the serum titer in which hyaluronidase activity was determined in the patients with cirrhosis of the liver made up 1/8000–1/16000 which was 2-4 times higher than the maximum titer of serum in the group of donors (1/4000). It was determined that in patients suffering from hepatic cirrhosis on the 7th day of treatment a decrease of hyaluronidase activity ($p < 0,05$) was observed. At the same time, the level of hyaluronidase activity despite the provided treatment was reliably higher than that in the donors ($p < 0,05$).

Key words: hyaluronidase activity, hepatic cirrhosis.

Печень выполняет ряд жизненно важных функций в организме человека [1], к которым относятся синтетическая, детоксикационная, депонирующая, участвует в обмене глюкозы, гормонов, витаминов и других соединений, участвует в гемопоэзе и другие.

Заболевания органов пищеварения являются одной из самых многочисленных групп наряду с заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Уровень заболеваемости болезнями органов пищеварения в Республике Беларусь за 2012-2013 гг. составил около 9 тыс. случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в Беларуси от болезней органов пищеварения умирает около 4 тыс. человек, из них около 2 тыс. человек умирает от фиброза и цирроза печени, в том числе алкогольной этиологии [2].

Хронические заболевания печени, среди которых вирусные гепатиты В и С, входят в число десяти основных причин смертности в мире. В мире 170 млн. человек страдает гепатитом С и вдвое больше, около 350 млн., хроническим гепатитом В. Инфицировано вирусом гепатита В, по оценкам ВОЗ, около 2 миллиардов людей во всем мире [3].

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14 - 30 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в мире умирают 40 млн человек от вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства вируса гепатита В. В США алкогольная болезнь печени, включающая стеатоз, алкогольный гепатит и цирроз печени, занимает 12 место среди всех причин смерти [3].

По данным УЗ «Витебская городская клиническая поликлиника №3», уровень посещаемости поликлиники по поводу различных заболеваний печени [4] женщинами - 1599 ‰ - выше, чем уровень посещаемости поликлиники

ки мужчинами - 1452‰. Распространенность данной группы заболеваний на 100 тыс. населения среди женщин выше, чем среди мужчин (527 и 496‰ соответственно). В то же время собственно заболеваемость среди пациентов женского пола составляет 16 ‰, что ниже, чем пациентов-мужчин (26 ‰).

В структуре заболеваемости [4] как среди мужчин, так и среди женщин преобладают такие заболевания как фиброз и цирроз печени (44-49%), вирусные гепатиты (19-26%), другие болезни печени (11,9%) и первичный билиарный цирроз (6-9,9%). Заболевания печени, за исключением вирусных гепатитов, чаще встречаются у лиц в возрасте от 40 до 60 лет. Вирусные гепатиты наблюдаются у пациентов от 30 до 40 лет.

Спектр хронических воспалительных заболеваний печени широк — от острого до хронического гепатита и, в конечном счёте, до цирроза печени. Независимо от их этиологии наблюдаются сходные в своей основе гистологические изменения.

В патогенезе цирроза печени ведущая роль отводится хроническому воспалению. Это сопровождается некрозом клеток печени и одновременно активацией процессов их регенерации. Портальные тракты расширены за счёт воспалительной инфильтрации, в основном лимфоцитами и плазматическими клетками. С увеличением тяжести появляется фиброз, воспаление распространяется на печёночную дольку, вызывая повреждение пограничной пластинки и ступенчатые некрозы. Некрозы вызывают определённые изменения в печени; наиболее важные из них — коллапс печёночных долек, диффузное образование фиброзных септ и появление узлов регенерации. Вокруг погибших гепатоцитов и пролиферирующих дуктулов появляются фибробласты, что приводит к фиброзу и нарушению архитектоники печёночных долек с формированием ложных долек [5-8].

В метаболизме соединительной ткани участвуют специфические белки и продукты обмена, содержание которых при их попадании в плазму можно определить. К сожалению, получаемые при этом данные отражают активность фиброгенеза в организме в целом, а не в печени.

В норме базальная мембрана соединительнотканного матрикса печени содержит коллаген типа IV, ламинин, гепарансульфат, протеогликан и фибронектин. Повреждение печени влечёт за собой увеличение внеклеточного матрикса, который содержит коллаген типов I и III, образующий фибриллы, а также протеогликаны, фибронектин, гиалуроновую кислоту и другие гликоконъюгаты матрикса [1, 5, 6, 9].

Уровень коллагена типа IV является надежным маркером хронического поражения печени. Его уровень увеличивается соответственно степени фиброза при вирусных гепатитах, алкогольном поражении печени и гепатоцеллюлярной карциноме [9].

Деполимеризация гиалуроновой кислоты под действием фермента гиалуронидазы сопровождается уменьшением вязкости основного вещества соединительной ткани, с чем связывают повышение проницаемости сосудов при развитии воспалительного процесса [10].

В норме гиалуроновая кислота быстро удаляется из кровотока клетками печени. При циррозе печени имеется нарушение данного процесса, что приводит к увеличению уровня гиалуроновой кислоты. Сывороточный уровень этого соединения используется для оценки степени фиброза печени, дифференциальной диагностики цирроза печени с другими формами ее поражения. У пациентов с алкогольными гепатитами и первичным билиарным циррозом наблюдается увеличение уровня гиалуроновой кислоты. Кроме того, данное вещество является ранним маркером токсического поражения печени [9].

В соответствии с классификацией, данной Карлом Мейером [11], одним из видов гиалуронидаз является лизосомальная гиалуронидаза, содержащаяся в лизосомах клеток различных тканей (печень, синовиальная ткань и др.), а также в некоторых физиологических жидкостях (сыворотка крови, синовиальная жидкость и др.). Разрушение клеток

печени сопровождается высвобождением содержимого клеток в том числе лизосом и ферментов содержащихся в них, компонентов клеточного ядра и др.

В качестве одного из факторов развития цирроза печени различные авторы отмечают дефицит ингибиторов протеаз, таких как альфа-1-антитрипсин. Дефицит альфа-1-антитрипсина приводит к повышенному накоплению энзимов (трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина, гиалуронидазы, и др.) и последующему повреждению тканей, преимущественно печени и легких [5, 6, 7, 12].

Несмотря на множество методов лабораторной диагностики, основным методом подтверждения диагноза «фиброз» и «цирроз печени» остается биопсия с гистологическим исследованием. Однако проведение биопсии печени имеет определенные противопоказания и может изредка осложниться кровотечениями. Это привело к тому, что ведутся поиски неинвазивных методов диагностики хронического гепатита и цирроза печени, определения стадии заболевания, а также степень его активности. До настоящего времени отсутствуют ранние достоверные неинвазивные критерии диагностики перехода хронического гепатита в цирроз печени. УЗИ диагностика эффективна лишь при развитии декомпенсации заболевания [13]. Применяемые в клинике биохимические показатели не могут в полной мере отразить происходящие процессы. В связи с этим ведутся разработки новых критериев диагностики, прогноза развития, эффективности лечения заболеваний печени. Уровень гиалуронидазной активности сыворотки крови может указывать на активность фиброзного процесса.

Цель работы – оценить уровень гиалуронидазной активности сывороток крови у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы

При оценке гиалуронидазной активности нами исследованы сыворотки крови 32 пациентов с циррозом печени, находившихся на лечении в отделении гастроэнтерологии УЗ «ВОКБ» и УЗ «2-я ВОКБ» г. Витебска. Класс тяжести заболевания по Чайлд-Пью А (n=5), В (n=12), С (n=15), из них 18 (56%) мужчин и 14 (44%) женщин. Средний возраст исследуе-

мой группы $54 \pm 10,82$ года. В группу обследованных не вошли пациенты с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии. Контрольную группу составили 24 донора УЗ «ВОСПК». Из них 12 (54%) мужчин, 10 (46%) женщин, средний возраст $40,5 \pm 10,1$. Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами нет.

Для оценки динамики активности гиалуронидазы сыворотки крови активность определялась в первый день после поступления на стационарное лечение и на 7 сутки. Динамика оценивалась у 9 пациентов, страдающих циррозом печени.

Лечение обследованных проводилось согласно протоколу диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения Министерства здравоохранения Республики Беларусь и включало борьбу с отечно-асцитическим синдромом, профилактику кровотечения из варикозных вен пищевода, профилактику и лечение портосистемной энцефалопатии, дезинтоксикационную терапию, назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты [14]. Существенных различий в назначениях, дозировках и кратности приема препаратов не было.

Кровь у всех пациентов забиралась натощак с 8 до 9 часов утра из локтевой вены на следующий день после поступления на стационарное лечение. Дополнительно у 9 пациентов проводился забор крови через 7 дней после поступления. Кровь у доноров забиралась натощак с 8 до 9 часов утра из локтевой вены в УЗ «ВОСПК». Для получения сыворотки кровь центрифугировалась со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 10 минут; сыворотка отбиралась, замораживалась и хранилась при -25°C .

Определение гиалуронидазной активности основано на образовании сгустка риванола с гиалуроновой кислотой обратно пропорционально деполимеризации последней под действием гиалуронидазной активности различного происхождения [15].

В качестве субстрата для реакции использовалась гиалуроновая кислота, полученная по методу, предложенному РНИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Стандартизация полученного препарата гиалуроновой кислоты осуществлялась по оптической плотности [15].

Готовилось последовательное разведе-

ние сывороток крови. К каждому разведению сывороток последовательно добавляли 0,1 мл 0,004 М рН 3,8 ацетатного буфера, содержащего 0,15 М раствор хлорида натрия и 0,2 мл препарата гиалуроновой кислоты. В качестве контроля использовался 0,9% раствор NaCl. Постановка реакции осуществляется в пробирках в дублях. После часовой инкубации при температуре 37°C в каждую из пробирок добавлялось 20 мкл 0,75% риванола [15].

Результат оценивался по образованию сгустка в баллах, где 0 – это плотный сгусток (отсутствие активности), 1 – рыхлый сгусток, 2 – рыхлый сгусток, хлопья, нити, 3 – хлопья, нити, 4 – хлопья, 5 – полный распад сгустка (максимальная активность). Учитывая, что в контрольных пробах величина риванолового сгустка равнялась 1 баллу, то за минимальную активность сыворотки крови принимался сгусток равный двум баллам и выше [15].

Оценивались титр сыворотки, в котором определялась гиалуронидазная активность, а также величина сгустка в отдельных разведениях.

Статистическая обработка данных проводилась в пакете программ Statistica 7. Для оценки закона распределения оценивались коэффициенты асимметрии, эксцесса и их стандартные ошибки. В связи с непараметрическим распределением результатов для оценки достоверности различий использовался критерий Манна-Уитни [16].

Результаты и обсуждения

Как видно из таблицы 1, у всех пациентов с циррозом печени максимальный титр сыворотки, в котором определяется гиалуронидазная активность ($1/8000 - 1/16000$), в 2-4 раза превышает максимальный титр сыворотки в группе доноров ($1/4000$).

Уровни гиалуронидазной активности в титрах $1/4000 - 1/16000$ достоверно различаются в группах здоровых доноров и пациентов с циррозом печени.

Среди пациентов с циррозом печени частота встречаемости гиалуронидазной активности в разведениях сыворотки $1/8000$ и выше составляет $96,9\% \pm 0,031$, что достоверно выше ($p < 0,001$), чем среди доноров $33,3\% \pm 0,098$.

Следующим этапом нашего исследования стала оценка динамики гиалуронидазной

Таблица 1 – Гиалуронидазная активность сыворотки крови

Группы	Титр	1/1000	1/2000	1/4000	1/8000	1/16000
	Показатель, баллы					
Доноры, n=24	Мода	5	3	2	1	1
	25 процентиль	4	3	2	1	1
	75 процентиль	5	3,5	3	2	1
Пациенты, n=32	Мода	5	3	3	2	2
	25 процентиль	4	3	2	2	1
	75 процентиль	5	4	3	2,5	2
	Достоверность различий, p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,01

Таблица 2 – Динамика изменения гиалуронидазной активности в баллах на фоне лечения согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Группы	Титр	1/1000	1/2000	1/4000	1/8000	1/16000
	Показатель, баллы					
До лечения, n=9	Мода	5	3	4	4	3
	25 процентиль	4	3	3	2,5	2,5
	75 процентиль	5	4	4	3	3
На 7 сутки лечения, n=9	Мода	5	4	2,5	2,5	2
	25 процентиль	3	2,5	2,5	2	2
	75 процентиль	4	4	3	2,5	2,2
	Достоверность различий, p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: $p < 0,05$ – достоверность различий двух групп.

активности на фоне лечения обследованных пациентов. Для оценки динамики активность гиалуронидазы сыворотки крови определялась в первый день после поступления на стационарное лечение и на 7 сутки лечения. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Уровень гиалуронидазной активности сыворотки крови пациентов на 7 сутки после начала лечения оставался выше уровня активности группы доноров. Титр сыворотки, в котором определялась исследуемая активность как исходный, так и на 7 сутки лечения, равнялся 1/16000. Однако величина риванолового сгустка на 7 сутки после начала лечения достоверно ниже исходного как в целом в группе ($p < 0,05$), так и по отдельным разведениям сыворотки.

но: титр сыворотки, в котором определялась гиалуронидазная активность у пациентов с циррозом печени, составил 1/8000 – 1/16000, что в 2-4 раза превышает максимальный титр сыворотки в группе доноров (1/4000). Среди пациентов с циррозом печени частота встречаемости гиалуронидазной активности в разведениях сыворотки 1/8000 и выше составляет $96,9\% \pm 0,031$, что достоверно выше ($p < 0,001$), чем среди доноров $33,3\% \pm 0,098$.

2. Нами установлено, что у пациентов, страдающих циррозом печени, в процессе лечения на 7 сутки происходит снижение активности гиалуронидазы ($p < 0,05$). В то же время, уровень гиалуронидазной активности, несмотря на проводимую терапию, достоверно выше, чем у доноров ($p < 0,05$).

Заключение

1. В результате исследования гиалуронидазной активности сыворотки крови пациентов, страдающих циррозом печени, установле-

Литература

1. Нормальная физиология : курс лекций / В. И. Кузнецов [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. мед. ун-т ; под ред. В. И. Кузнецова. – Ви-

- тебск, 2010. – 612 с.
- Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2013 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения. – Минск : РНМБ, 2014. – 280 с.
 - Gao, B. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets / B. Gao, R. Bataller // *Gastroenterology*. – 2011 Nov. – Vol. 141, N 5. – P. 1572–1585.
 - Прищепенко, В. А. Распространенность, заболеваемость, структура заболеваемости у пациентов с различными заболеваниями печени / В. А. Прищепенко, О. А. Прищепенко // *Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XIII междунар. науч.-практ. конф.*, 14–15 нояб. 2013 г. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 139–141.
 - Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 1999. – 864 с.
 - Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы : руководство / В. Г. Радченко, Ф. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб. : Диалект ; М. : БИНОМ, 2005. – 864 с.
 - Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / глав. ред. В. Т. Ивашкин. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 207 с.
 - Внутренние болезни : учеб. для вузов : в 2 т. / под ред. А. И. Мартынова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – Т. 2. – 648 с.
 - Pinzani, M. Liver cirrhosis / M. Pinzani, M. Rosselli, M. Zuckermann // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2011 Apr. – Vol. 25, N 2. – P. 281–290.
 - Камышников, В. С. Лабораторная диагностика внутренних и хирургических болезней : учеб. пособие для слушателей системы дополн. образования взрослых по мед. специальностям / В. С. Камышников. – Минск : Адукацыя і выхаванне, 2012. – 583 с.
 - Meyer, K. Hyaluronidases / K. Meyer // *Boye, P. D. Enzymes*. – New York : Academic Press, 1971. – P. 307–320.
 - Inhibition of hyaluronidase by dextran sulfate and its possible application in anticancer treatment / K. Zimmermann [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1983. – Vol. 105, N 2. – P. 189–190.
 - Иваников, И. О. Общая гепатология : учеб. пособие / И. О. Иваников, В. Е. Сюткин, В. М. Говорун. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МАКС-Пресс, 2002. – 111 с.
 - Клинические протоколы диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения : прил. 6 к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19.05.2005 г. № 274 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protokoly_2005. – Дата доступа: 11.03.2016.
 - Определение ферментативной (гиалуронидазной и дезоксирибонуклеазной) активности деполимеризующего действия при аутоиммунной и инфекционной патологии : инструкция по применению / И. И. Генералов [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – Витебск, 2007. – 11 с.
 - Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

Поступила 13.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

- Kuznetsov VI, Bozhko AP, Solodkov AP, Gorodetskaya IV, Kuznetsov VI, red; M-vo zdavookhraneniia Resp Belarus', Viteb gos med un-t. Normal'naia fiziologiya [Normal physiology]: kurs lektzii. Vitebsk, RB; 2010. 612 p.
- M-vo zdavookhraneniia Resp Belarus', Resp nauch-prakt tsentr med tekhnologii, informatizatsii, upravleniia i ekonomiki zdavookhraneniia. Zdavookhranenie v Respublike Belarus' [Health care in Republic of Belarus]: ofits stat sb za 2013 g. Minsk, RB: RNMB; 2014. 280 p.
- Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1572-85.
- Prishchepenko VA, Prishchepenko OA. Rasprostranennost', zaboлеваemost', struktura zaboлеваemosti u patsientov s razlichnymi zabolevaniiami pecheni [Prevalence, incidence, structure of incidence at patients with various diseases of a liver]. V: *Studencheskaia meditsinskaia nauka XXI veka: materialy XIII mezhdunar nauch-prakt konf*, 14-15 noiab 2013 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2013. P. 139-41.
- Sherlok Sh, Duli Dzh. Zabolevaniia pecheni i zhelchnykh putei [Diseases of a liver and bilious ways]: per s angl. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 1999. 864 p.
- Radchenko VG, Shabrov FV, Zinovyeva EN. Osnovy klinicheskoi gepatologii. Zabolevaniia pecheni i biliarnoi sistemy [Fundamentals of clinical hepatology. Diseases of a liver and biliarny system]: rukovodstvo. Saint Petersburg, RF: Dialekt; Moscow, RF: BINOM; 2005. 864 p.
- Ivashkin VT, gl red. Klinicheskie rekomendatsii. Gastroenterologiya [Clinical recommendations. Gastroenterology]. 2-e izd ispr i dop. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 207 p.
- Martynov AI, Mukhin NA, Moiseev VS, Galyavich AS. Vnutrennie bolezni [Internal diseases]: ucheb dlia vuzov: v 2 t. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2004. T 2. 648 p.
- Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2011 Apr;25(2):281-90.
- Kamyshnikov VS. Laboratornaia diagnostika vnutrennikh i khirurgicheskikh boleznei [Laboratory diagnosis of internal and surgical diseases]: ucheb posobie dlia slushatelei sistemy dopoln obrazovaniia vzroslykh po med spetsial'nostiam. Minsk, RB: Adukatyia i vykhavanne; 2012. 583 p.

11. Meyer K. Hyaluronidases. In: Boye PD. Enzymes. New York: Academic Press; 1971. P. 307-20.
12. Zimmermann K, Preinl G, Ludwig H, Greulich KO. Inhibition of hyaluronidase by dextran sulfate and its possible application in anticancer treatment. J Cancer Res Clin Oncol. 1983;105(2):189-90.
13. Ivanikov IO, Syutkin VE, Govorun VM. Obshchaia gepatologiya [General hepatology]: ucheb posobie. 2-e izd pererab i dop. Moscow, RF: MAKS-Press; 2002. 111 p.
14. Klinicheskie protokoly diagnostiki i lecheniya bol'nykh s zabolevaniyami organov pishchevarenia [Clinical protocols of diagnostics and treatment of patients with diseases of the digestive system]: pril 6 k prikazu M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 19.05.2005 g № 274 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirmary/protokoly_lechenia/protokoly_2005. Data dostupa: 11.03.2016.
15. Generalov II, Litvyakov AM, Kunder EV, Moiseeva AM; M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t. Opredelenie fermentativnoi (gialuronidaznoi i dezoksiribonukleaznoi) aktivnosti depolimerizuiushchego deistviya pri autoimmunnoi i infektsionnoi patologii [Definition enzymatic (gialuronidazny and dezoksiribonukleazny) activities of the depolymerizing action at autoimmune and infectious pathology]: instruktsiya po primeneniyu. Vitebsk, RB; 2007. 11 p.
16. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medicobiological statistics]: per s angl. Moscow, RF: Praktika; 1999. 459 p.

Received 13.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Юпатов Г.И. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Прищепенко В.А. – врач-интерн УЗ «Витебский областной клинический роддом»;

Корнилов А.В. – врач-интерн УЗ «Витебская городская центральная клиническая больница».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр-т Победы, д. 29, кв. 22. E-mail: Sliva92@bk.ru – Прищепенко Вячеслав Александрович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТЕПЕНИ И ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

ПЕЧЕРСКАЯ М.С.*, КОЗЛОВСКИЙ В.И.*, ЕРОШКИНА Е.С.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

**УЗ «Витебская городская клиническая больница №1», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 55-62.

COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF THE 2nd DEGREE AND ORTHOSTATIC HYPOTENSION

PECHERSKAYA M.S.*, KOZLOVSKY V.I.*, EROSHKINA E.S.**

*Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

**Public Health Establishment «Vitebsk Town Clinical Hospital №1», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):55-62.

Резюме.

Цель – оценить когнитивные функции у пациентов с ортостатической гипотензией и артериальной гипертензией II степени.

Материал и методы. Обследовано 56 пациентов с артериальной гипертензией II степени, которые находились на стационарном лечении по поводу гипертонического криза. Средний возраст – $48,5 \pm 9,9$ лет, средняя продолжительность АГ – $12,1 \pm 8,2$ года. В контрольной группе было 18 практически здоровых человек, средний возраст – $47,3 \pm 7,3$ лет. По полу и возрасту контрольная группа была сопоставима с группой пациентов с АГ.

При обследовании пациентов использованы стандартные лабораторные и инструментальные методы, а также проведены тесты для оценки когнитивных функций и активная ортостатическая проба.

Результаты. У 33,9% пациентов с артериальной гипертензией в раннем посткризовом периоде во время активной ортостатической пробы выявляется ортостатическая гипотензия. Наличие ортостатической гипотензии достоверно ассоциировано с наличием легких и умеренных когнитивных нарушений, что указывает на необходимость оценки когнитивных функций у пациентов с патологическими ортостатическими реакциями.

Заключение. Полученные данные позволяют обосновать включение в комплекс диагностических мероприятий оценку когнитивных функций у пациентов с артериальной гипертензией и ортостатической гипотензией с целью индивидуализации лечебной тактики.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, активная ортостатическая проба.

Abstract.

Objectives. To assess cognitive functions in patients with orthostatic hypotension and arterial hypertension of the 2nd degree.

Material and methods. The study involved 56 patients with arterial hypertension of the 2nd degree who were hospitalized and underwent treatment for a hypertensive crisis. The average age was $48,5 \pm 9,9$ years, mean duration of hypertension made up $12,1 \pm 8,2$ years. The control group included 18 practically healthy people, their average age was $47,3 \pm 7,3$ years. By sex and age the control group was comparable with the group of patients with arterial hypertension.

Standard laboratory and instrumental methods were used to study the patients, tests to assess cognitive functions

as well as active orthostatic test were conducted.

Results. In 33,9% of patients with arterial hypertension in the early postcrisis period orthostatic hypotension was revealed during active orthostatic test. The presence of orthostatic hypotension was significantly associated with the presence of slight and moderate cognitive disturbances, which indicates the need to assess cognitive functions in patients with pathological orthostatic reactions.

Conclusions. The obtained data enable the substantiation of the inclusion of the evaluation of cognitive functions in the complex of diagnostic measures for patients with hypertension and orthostatic hypotension with the aim of individualization of treatment tactics.

Key words: cognitive disturbances, arterial hypertension, orthostatic hypotension, active orthostatic test.

Проблема когнитивных нарушений приобретает все более актуальное социальное значение и становится одной из основных проблем текущего столетия - «болезнью века» или даже «эпидемией века» [1].

Актуальность проблемы когнитивных нарушений постоянно возрастает в связи с демографическими тенденциями современного мира. Увеличение средней продолжительности жизни привело к увеличению числа лиц пожилого возраста. Поскольку возраст является независимым фактором риска когнитивных нарушений и деменции, число пациентов с этими расстройствами нарастает одновременно с увеличением числа лиц пожилого возраста [2]. Когнитивные нарушения (КН) – один из распространенных неврологических симптомов, так как большая часть головного мозга связана именно с обеспечением когнитивных функций. Практически любое заболевание, затрагивающее головной мозг, сопровождается когнитивными расстройствами [2].

Когнитивные нарушения делятся на легкие, умеренные и тяжелые. Легкие КН выявляются только при детальном нейропсихологическом исследовании и не оказывают влияние на повседневную жизнь. Умеренные КН - это нарушения одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за пределы возрастной нормы, однако пациенты в основном сохраняют независимость и самостоятельность. Тяжелые КН оказывают значимое негативное влияние на повседневную жизнь. Пациенты испытывают значительные трудности в каждодневной деятельности, профессии, социальной сфере, на поздних этапах - в самообслуживании. К тяжелым КН относятся деменция и монофункциональные тяжелые когнитивные расстройства [3].

Артериальная гипертензия в развитии и прогрессировании когнитивных нарушений

Артериальная гипертензия (АГ) является хорошо изученным и доказанным независимым фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, других сердечно-сосудистых заболеваний. В последние десятилетия активно изучается роль АГ в развитии и прогрессировании нарушения когнитивных функций — от легких и умеренных когнитивных расстройств до степени деменции. В 1993 г. V. Natchinsі был предложен термин «сосудистые когнитивные расстройства» для обозначения нарушений когнитивных функций, возникающих вследствие цереброваскулярного заболевания [4].

Развитие когнитивных расстройств у пациентов с АГ может быть вызвано поражением белого вещества головного мозга (лейкоареоз), ускорением дегенеративных (атрофических) процессов в коре, а также развитием инсультов, включая клинически «немые» инфаркты головного мозга. Возникновение инсульта у пациента с АГ существенно повышает риск развития когнитивных нарушений даже в тех случаях, когда полностью регрессируют возникшие во время инсульта двигательные, речевые и другие неврологические нарушения. Деменция может возникнуть вследствие одного инсульта, поражающего значимую для когнитивных функций область мозга (ассоциативные зоны лобной коры, зоны стыка теменно-височной-затылочной коры, структуры гиппокампова круга). Чаще развитие деменции наблюдается в тех случаях, когда инсульт возникает на фоне уже имеющейся сосудистой патологии головного мозга («немые» лакунарные инфаркты, лейкоареоз) и (или) атрофического процесса

[5]. Деменция диагностируется у 6–32% пациентов, перенесших инсульт [6].

КН, не достигающие степени деменции, ограничивают профессиональную, коммуникативную, социальную деятельность, в итоге ухудшая качество жизни. Деменция же обуславливает инвалидизацию и полную зависимость пациента от окружающих людей, что вовлекает в круг медико-социальных и психологических проблем не только самого пациента, но и его родственников.

Методика исследования когнитивных нарушений

Когнитивные расстройства оказывают негативное воздействие на качество жизни как самого пациента, так и его ближайшего окружения, и поэтому нуждаются в коррекции. Все это обуславливает важность своевременной диагностики когнитивных нарушений у каждого конкретного пациента [7].

Сегодня бесспорна необходимость овладения врачами простыми клинико-психологическими методами исследования - скрининговыми шкалами оценки когнитивных функций. Такие скрининговые шкалы просты в использовании и интерпретации, занимают немного времени и имеют количественную оценку результатов, что позволяет проследить выраженность когнитивных расстройств в динамике на фоне медикаментозной терапии. Применение скрининговых шкал пациентам, жалующимся на снижение внимания, памяти, позволяет значительно оптимизировать раннюю диагностику когнитивных расстройств [2, 8].

Важно также и всестороннее обследование пациента для исключения причин потенциально обратимых КН (дисметаболические расстройства, заболевания щитовидной железы, дефицит витаминов группы В и т.д.). Вторичная профилактика включает в себя лечение сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются вторым после возраста по значимости фактором риска как дегенеративных, так и сосудистых КН [3].

Изменения в когнитивной сфере при ортостатической гипотензии

В качестве основного патогенетического механизма возникновения когнитивного

дефицита при артериальной гипотензии, в том числе ортостатической, выделяют гипоперфузию вещества головного мозга (Duschek S. 2009; Maule S., 2008; Kennelly S.P., 2009; Czajkowska J., 2010; Thorvaldsson V., 2011). Подтверждения этому получены как при проведении транскраниальной доплерографии (ТКДГ) сосудов головного мозга, так и по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) (Duschek S., Schandry R., 2006; Schatz I.J., 2007).

Ортостатическая гипотензия (ОГ) является фактором риска развития не только грозных сердечно-сосудистых катастроф (инсульты, инфаркты миокарда, летальные исходы), но и медленно прогрессирующих состояний: деменции (Román G.C., 2005; Perlmutter L.C., 2012) или менее выраженных КН:

- нарушений исполнительной функции (Rose K.M., 2006),
- снижения вербальной памяти и концентрации внимания (Czajkowska J., 2010),
- мотивации (Perlmutter L.C., 2012).

При этом выраженность симптомов ортостатической гипотензии может и не достигать клинически значимого уровня [16].

Из патологических ОР чаще регистрируется ортостатическая гипотензия, характеризующаяся избыточным снижением систолического (более 20 мм рт. ст.) и/или диастолического (более 10 мм рт. ст.) артериального давления при переходе в вертикальное положение. Ортостатическая гипотензия обусловлена патологическими изменениями общей и регионарной гемодинамики, связанных с недостаточностью приспособительных реакций системы кровообращения на гравитационное перераспределение крови в организме при смене положения тела от горизонтального к вертикальному и/или при длительном стоянии. Клинически патологические ортостатические реакции могут проявляться возникновением церебральной симптоматики: головокружения, слабости, затемнения сознания, в тяжелых случаях - обморока, сопровождающегося тяжелой диффузной ишемией головного мозга, которая может стать причиной летального исхода [9-12]. Тахикардия, возникающая при вставании, обычно компенсаторная, и обусловлена резким снижением объема крови, поступающей к сердцу [13-15].

Для диагностики нарушений ортостаза используют функционально-диагностические

тесты - ортостатические пробы. Данные пробы основаны на исследовании динамики различных показателей деятельности системы кровообращения под влиянием ортостатической нагрузки. Для проведения ортостатической пробы чаще всего применяют два варианта ортостатической нагрузки - активную и пассивную ОП (с измерением ЧСС, АД, ЭКГ, анализом вариабельности сердечного ритма), также данные пробы могут сочетать с использованием лекарственных препаратов (фармакологическая проба) [13].

В исследовании P.L.Yar и соавторов (2008), посвященном определению взаимосвязи между ортостатической гипотензией и когнитивными функциями у людей старшего возраста без сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта ($n=2321$; средний возраст участников 65,5 года), повышение частоты возникновения КН отмечали лишь среди пациентов с эпизодами ортостатической гипотензии на фоне артериальной гипотензии. В то же время при сочетании ортостатической гипотензии с АГ частота появления КН уменьшалась. Распространенность ортостатической гипотензии при различных вариантах деменции неодинакова и, по данным S. Mehrabian и соавторов (2010), составляет 22% при сосудистой деменции, 15% – при болезни Альцгеймера, 12% – при умеренных когнитивных расстройствах и 4% – у людей с нормальной когнитивной функцией; характер этих взаимоотношений остается не до конца выясненным [16].

Цель исследования – оценить когнитивные функции у пациентов с ортостатической гипотензией и артериальной гипертензией II степени.

Материал и методы

Обследовано 56 пациентов с артериальной гипертензией II степени, которые находились на стационарном лечении в ВГКБ №1 по поводу гипертонического криза. Из них было 32 женщины и 24 мужчины. Средний возраст – $48,5 \pm 9,9$ лет, средняя продолжительность АГ – $12,1 \pm 8,2$ года.

В контрольной группе было 18 практически здоровых человек, из них было 11 женщин и 7 мужчин. Средний возраст – $47,3 \pm 7,3$ лет. По полу и возрасту контрольная группа была сопоставима с группой пациентов с АГ.

При клиническом обследовании патологии сердечно - сосудистой системы не выявлено.

Обследование пациентов включало: ЭКГ, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, проведение активной ортостатической пробы, тесты для оценки когнитивных функций (тест рисования часов, методика обратного счета и таблицы Шульте).

Активная ортостатическая проба выполнялась в первой половине дня натощак или через 1,5-2 часа после еды в 1-2 сутки стационарного лечения. Во время АОП измеряли ЧСС, АД на 5 минуте горизонтального положения и на 1-й и 5-й минутах вертикального положения. Во время проведения пробы оценивали жалобы церебрального (головокружение, головная боль, шум голове, мелькание мушек перед глазами), вегетативного (ощущение сухости во рту, тошнота, потливость, изменение цвета кожных покровов) и кардиального характера (неприятные ощущения в сердце, сердцебиение, боль в сердце, ощущение перебоев).

Тест рисования часов проводился следующим образом: пациенту давали чистый лист нелинованной бумаги и карандаш и просили нарисовать круглые часы с цифрами на циферблате, так чтобы стрелки часов показывали, например, без пятнадцати два.

Пациент самостоятельно должен был нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции. В норме это задание никогда не вызывает затруднений. Тест оценивался количественно по 10-балльной шкале [8].

Метод обратного счета позволяет оценить концентрацию внимания. Пациенту предлагали вычитать из 100 по 13 (наиболее сложный вариант). Экспериментатор записывал ответы пациента, а в промежутках между ответами в протоколе обследуемого фиксировалась долгота пауз с помощью простого приема: равномерно ставили точки, что позволяло, не пользуясь секундомером, оценить равномерность выполнения задания. В норме задание выполняется безошибочно, а промежутки между ответами одинаковы. Число ошибок 2-3 свидетельствует о нерезком нарушении внимания. Если число ошибок превышает 50%, то можно говорить о значительном нарушении концентрации внимания [8].

Таблицы Шульте используются для определения устойчивости внимания и динамики работоспособности. Испытуемому предъявляли поочередно 5 таблиц, на которых в произвольном порядке расположены числа от 1 до 25. Испытуемый показывал и называл все числа по порядку от 1 до 25 в порядке их возрастания максимально быстро и без ошибок. Время выполнения задания фиксировали с помощью секундомера. В норме выполнение задания занимает не более 45 секунд (0 балл). При увеличении времени выполнения задания более 90 секунд нарушение внимания считали значительным (3 балла), 67-90 секунд – умеренным (2 балла), 46-66 секунд – не резко выраженным (1 балл) [8].

Результаты обследования заносились в базу данных Excel-7. Материал обработан с помощью пакета статистических программ Статистика 8.0). Представлены средние данные \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты

Всем пациентам с АГ в 1-2 сутки поступления в стационар по поводу гипертонического криза была проведена активная ортостатическая проба. В результате АОП у 19 (33,9%) пациентов зарегистрирована ортостатическая гипотензия, у 37 пациентов – адекватные ортостатические реакции. Ортостатической гипотензии и постуральной тахикардии во время проведения пробы не зарегистрировано.

Пациенты были разделены на 2 подгруппы: I подгруппа – с АГ и адекватными ортостатическими реакциями, II подгруппа – с АГ и ортостатической гипотензией. В группе здоровых у одного обследуемого зарегистрирован кратковременный эпизод ортостатической гипотензии, без клинической симптоматики с нормализацией АД к 5 минуте вертикального положения.

При оценке концентрации внимания по методике обратного счета число ошибок у пациентов с АГ и ОГ было $1,47 \pm 1,3$, в группе пациентов с АГ – $0,94 \pm 1,17$. Пациенты с АГ и ОГ хуже выполняли данный тест, однако достоверных отличий ($p > 0,05$) по числу ошибок в данных подгруппах мы не получили. В группе контроля число ошибок в баллах составило $0,38 \pm 0,33$, что достоверно ниже, чем у пациентов с АГ.

При оценке устойчивости внимания по методике «Таблицы Шульте» обнаружено, что средний балл оценки времени выполнения таблиц также выше у пациентов с АГ и ОГ $1,32 \pm 0,89$ по сравнению с I подгруппой $0,97 \pm 0,76$, а следовательно, они хуже выполняют тест (рис. 1).

По времени отыскивания цифр в каждой таблице построены «кривые истощаемости (утомляемости)», отражающие устойчивость внимания и работоспособность. При этом на оси ординат откладывалось время выполнения в секундах, а на оси абсцисс – № таблицы (рис. 2).

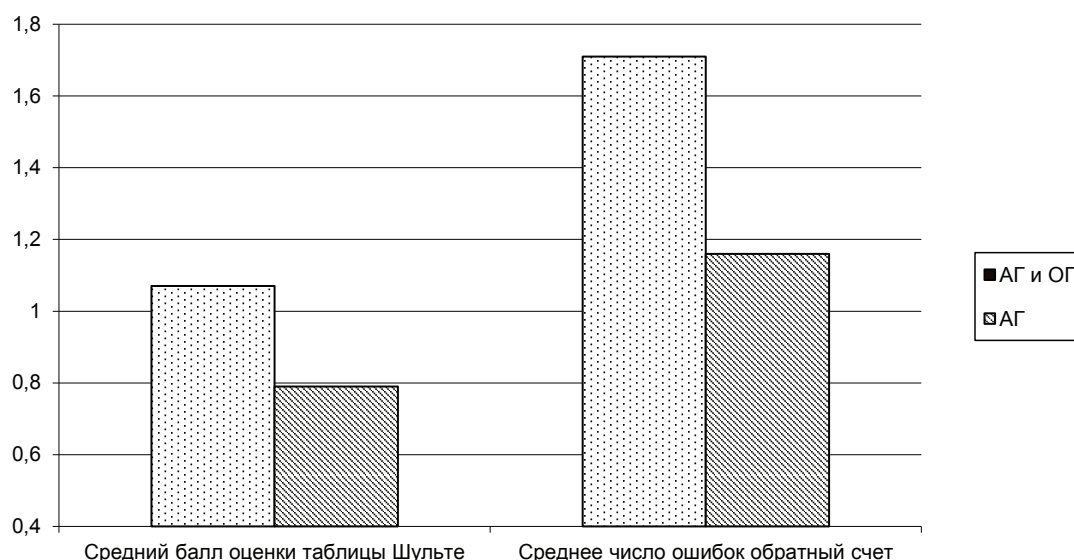


Рисунок 1 – Оценка функции внимания у пациентов I и II подгрупп.

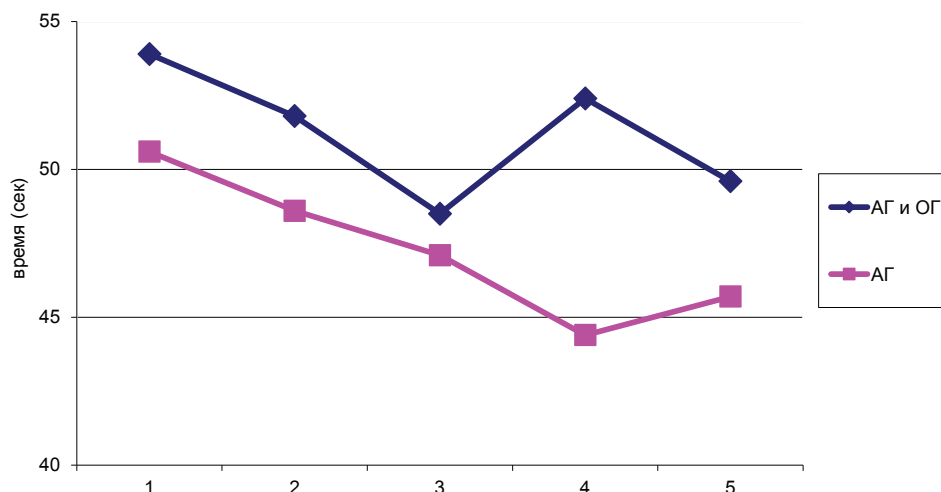


Рисунок 2 – Кривые истощаемости по таблицам Шульте у пациентов с АГ и с АГ и ОГ.

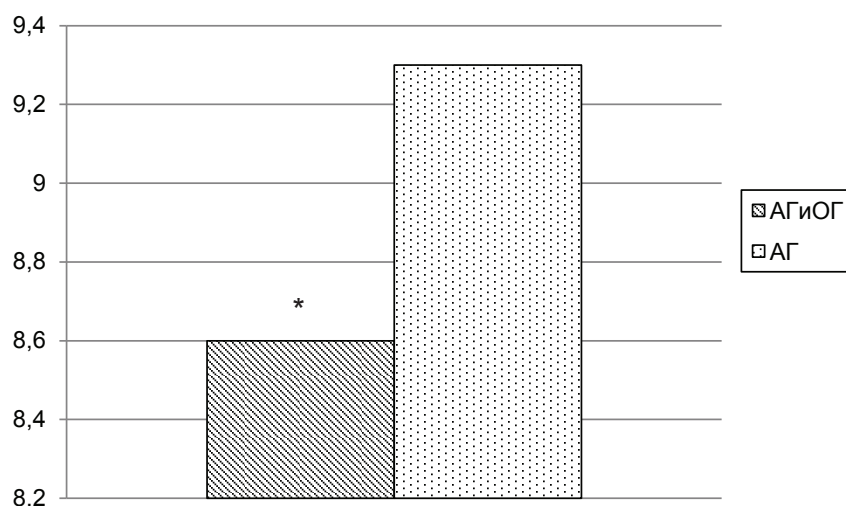


Рисунок 3 – Результаты теста рисования часов у пациентов с АГ и с АГ и ОГ:

* - достоверные отличия ($p < 0,05$) между группами.

При выполнении теста рисования часов у пациентов с АГ и ОГ результаты были достоверно ($p < 0,05$) хуже $8,58 \pm 1,3$, по сравнению с группой пациентов с АГ – $9,3 \pm 0,7$ (рис. 3). Контрольная группа выполнила тест практически без ошибок: $9,4 \pm 0,5$.

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией с эпизодами ортостатической гипотензии, отмечается тенденция к повышению частоты встречаемости умеренных когнитивных нарушений. В данном исследовании умеренные когнитивные нарушения зарегистрированы у 31,6% пациентов с АГ и ОГ и у 16,2% пациентов с АГ без ортостатической гипотензии.

Обсуждение

У пациентов с ортостатической гипотен-

зией отмечается отчетливая тенденция к более длительному выполнению таблиц «Шульте», большему количеству ошибок во время «обратного счета», а также эти пациенты достоверно хуже справляются с тестом рисования часов. Все это указывает на наличие у данных пациентов более выраженных когнитивных нарушений.

У пациентов с АГ необходимо включать в план обследования проведение АОП, а при наличии ортостатической гипотензии дополнительно оценивать у них когнитивные функции. Кроме того, простота и информативность теста рисования часов позволяют использовать его во время массовых обследований населения, для выявления группы лиц с признаками когнитивной дисфункции, нуждающихся в более тщательной диагностике и

индивидуализации лечения.

Заключение

У пациентов с артериальной гипертензией II степени при наличии ортостатической гипотензии отмечаются более выраженные когнитивные нарушения.

Клиническое обследование пациентов с АГ II степени должно включать оценку ортостатических реакций, а при наличии ортостатической гипотензии - диагностику когнитивных нарушений с целью индивидуализации лечебной тактики.

Литература

1. Левин, О. С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы / О. С. Левин // Consilium medicum. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 55–61.
2. Захаров, В. В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : метод. пособие для врачей / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – Москва, 2005. – 71 с.
3. Захаров, В. В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (Результаты Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ») / В. В. Захаров // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 25–29.
4. Старчина, Ю. А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение / Ю. А. Старчина, В. А. Парфенов // Рус. мед. журн. Неврология. Психиатрия. – 2008. – Т. 16, № 12. – С. 1625.
5. Парфенов, В. А. Когнитивные расстройства и их лечение у больных артериальной гипертензией II / В. А. Парфенов, Ю. А. Старчина // Рус. мед. журн. Избран. лекции для семейных врачей. – 2007. – Т. 15, № 2. – С.

117–211.

6. Henon, H. Poststroke dementia / H. Henon, F. Pasquier, D. Leys // Cerebrovasc. Dis. – 2006. – Vol. 22, N 1. – P. 61–70.
7. Захаров, В. В. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями / В. В. Захаров // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 10. – С. 510–514.
8. Диагностика когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией : учеб. пособие / В. И. Козловский [и др.]. – Витебск : ВГМУ. – 2010. – 22 с.
9. Chambers, J. C. Should we screen hospice inpatients for orthostatic hypotension? / J. C. Chambers // Palliat. Med. – 2005 Jun. – Vol. 19, N 4. – P. 314–318.
10. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension / H. Lahrmann [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2006 Sep. – Vol. 13, N 9. – P. 930–936.
11. Low, P. A. Prevalence of orthostatic hypotension / P. A. Low // Clin. Auton. Res. – 2008 Mar. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 8–13.
12. Seasonal changes in orthostatic hypotension among elderly admitted patients / A. Weiss [et al.] // Aging Clin. Exp. Res. – 2006 Feb. – Vol. 18, N 1. – P. 20–24.
13. Методы исследования ортостатических реакций / В. И. Козловский [и др.]. – Витебск, 2010. – 254 с.
14. Robertson, D. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance / D. Robertson // Am. J. Med. Sci. – 1999 Feb. – Vol. 317, N 2. – P. 75–77.
15. Stewart, J. M. Vascular perturbations in the chronic orthostatic intolerance of the postural orthostatic tachycardia syndrome / J. M. Stewart, A. Weldon // J. Appl. Physiol. – 2000 Oct. – Vol. 89, N 4. – P. 1505–1512.
16. Горева, А. В. Особенности состояния гемодинамики у больных с прогрессирующими когнитивными нарушениями [Электронный ресурс] / А. В. Горева, Т. Н. Слободин, Ю. И. Головченко // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 2. – С. 46–50. – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/30850/osobennosti-sostoyaniya-gemodinamiki-u-bolnyx-s-progressiruyushhimi-kognitivnymi-narusheniyami>. – Дата доступа: 25.08.2015.

Поступила 15.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Levin OS. Kognitivnye narusheniia v praktike terapevta: zabolevaniia serdechno-sosudistoi sistemy [Cognitive disturbances in practice of the therapist: diseases of cardiovascular system]. Consilium medicum. 2012;11(2):55-61.
2. Zakharov VV, Yakhno NN. Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i starchyom vozraste [Cognitive disorders at advanced and senile age]: metod posobie dlia vrachei. Moscow, RF; 2005. 71 p.
3. Zakharov VV. Rasprostranennost' i lechenie kognitivnykh narushenii v nevrologicheskoi klinike (Rezultaty Vserossiiskogo issledovaniia «PROMETEI») [Prevalence and treatment of cognitive disturbances in neurologic clinic (Results of the All-Russian research «PROMETHEUS»)]. Consilium medicum. 2008;10(2):25-9.
4. Starchina YuA, Parfenov VA. Kognitivnye rasstroistva pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniyakh: diagnoz i lechenie [Cognitive disorders at cerebrovascular diseases: diagnosis and treatment]. Rus med zhurn Nevrologiia Psikhiaetriia. 2008;16(12):1625.
5. Parfenov VA, Starchina YuA. Kognitivnye rasstroistva i ikh lechenie u bol'nykh arterial'noi gipertenziei II [Cognitive disorders and their treatment at patients with arterial hypertension of II]. Rus med zhurn Izbran lektzii dlia semeinykh vrachei. 2007;15(2):117-211.
6. Hénon H, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia. Cerebrovasc Dis. 2006;22(1):61-70.
7. Zakharov VV. Vedenie patsientov s kognitivnymi narusheniyami [Maintaining patients with cognitive disturbances]. Rus med zhurn. 2007;15(10):510-4.
8. Kozlovskiy VI, Kirpichenko AA, Antonysheva OV,

- Olenskaya TL. Diagnostika kognitivnykh rasstroistv u patsientov s arterial'noi gipertenziei [Diagnostics of cognitive disorders at patients with arterial hypertension]: ucheb posobie. Vitebsk, RB: VGMU; 2010. 22 p.
9. Chambers JC. Should we screen hospice inpatients for orthostatic hypotension? Palliat Med. 2005 Jun;19(4):314-8.
10. Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. Eur J Neurol. 2006 Sep;13(9):930-6.
11. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. Clin Auton Res. 2008 Mar;18 Suppl 1:8-13.
12. Weiss A, Beloosesky Y, Grinblat J, Grossman E. Seasonal changes in orthostatic hypotension among elderly admitted patients. Aging Clin Exp Res. 2006 Feb;18(1):20-4.
13. Kozlovskiy VI, Snezhitskiy VA, Pecherskaya MS, Olenskaya TL. Metody issledovaniia ortostaticheskikh reaktsii [Methods of research of orthostatic reactions]. Vitebsk, RB; 2010. 254 p.
14. Robertson D. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. Am J Med Sci. 1999 Feb;317(2):75-7.
15. Stewart JM, Weldon A. Vascular perturbations in the chronic orthostatic intolerance of the postural orthostatic tachycardia syndrome. J Appl Physiol (1985). 2000 Oct;89(4):1505-12.
16. Goreva AV, Slobodin TN, Golovchenko YuI. Osobennosti sostoiianiia gemodinamiki u bol'nykh s progressiruiushchimi kognitivnymi narusheniami [Features of a condition of a hemodynamic at patients with the progressing cognitive disturbances] [Elektronnyi resurs]. Ukr Med Chasopis. 2012;(2):46-50. Rezhim dostupa: <http://www.umj.com.ua/article/30850/osobennosti-sostoyaniya-gemodinamiki-u-bolnyx-s-progressiruyushimi-kognitivnymi-narusheniyami>. Data dostupa: 25.08.2015.

Received 15.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Козловский В.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Печерская М.С. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Ерошкина Е.С. – врач-интерн УЗ «Витебская городская клиническая поликлиника №3».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской терапии. E-mail: k_vlad@tut.by – Козловский Владимир Иосифович.

© КОЗЛОВСКИЙ В.И., СИМАНОВИЧ А.В., 2016

МЕТОД ДЛИТЕЛЬНОГО САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ.

ФОКУС НА ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., СИМАНОВИЧ А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 63-69.

BLOOD PRESSURE LONG-TERM SELF-MONITORING METHOD. FOCUS ON INCREASING THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT

KOZLOVSKY V.I., SIMANOVICH A.V.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):63-69.

Резюме.

Цель – оценить преимущества самостоятельного контроля артериального давления (АД).

Материалы и методы исследования. В исследовании участвовало 352 пациента с артериальной гипертензией (АГ) II степени рисков 2-3, которые были разделены на две группы. 1 группа не использовала метод самостоятельного контроля АД, пациенты из 2 группы самостоятельно измеряли АД в течение одного года. Провели анализ приверженности к терапии за год до и после включения в обследование, через $12,8 \pm 1,2$ месяцев оценили число неблагоприятных событий, включая транзиторные ишемические атаки, инсульты, случаи нестабильной стенокардии (НС), инфаркты миокарда (ИМ), пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), летальные исходы от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызовы скорой медицинской помощи (СМП), госпитализации, обращения в поликлинику по поводу ССЗ.

Результаты. Приверженность к терапии за год до включения в обследование в двух группах, а также в 1 группе через год наблюдения статистически значимых отличий не имела. Во второй группе спустя год наблюдения было достоверно больше пациентов, принимающих антигипертензивные средства (АГС) ежедневно, достоверно меньше принимающих АГС только при повышении АД или не принимающих вообще ($p < 0,05$) по сравнению за год до включения в обследование.

В группе пациентов, самостоятельно контролирующих АД, было достоверно меньше обращений в поликлинику, вызовов СМП, госпитализаций, а также суммарное число инсультов, ИМ, летальных исходов от ССЗ, суммарное число сердечно-сосудистых событий (инсульты, ИМ, пароксизмы ФП, случаи НС) и суммарное число событий (инсульты, ИМ, пароксизмы ФП, случаи НС, обращения в поликлинику, вызовы СМП, госпитализации) в течение одного года наблюдения.

Заключение. Длительное самостоятельное измерение АД является недорогим и результативным методом, который позволяет эффективно контролировать уровень АД, повысить приверженность к лечению, а также снизить риск развития неблагоприятных событий у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, самостоятельный контроль артериального давления, эффективность лечения.

Abstract.

Objectives. To evaluate the benefits of arterial blood pressure (ABP) self-monitoring.

Material and methods. The study involved 352 patients with arterial hypertension (AH) of the 2nd degree of risks 2-3, who were divided into two groups. Group 1 did not use the blood pressure self-monitoring method, patients in the second group independently measured their blood pressure during one year. The analysis of the

adherence to the treatment one year before and after inclusion in the survey was made, in $12,8 \pm 1,2$ months we estimated the number of adverse events, including transient ischemic attacks, strokes, cases of unstable angina pectoris, myocardial infarctions, paroxysmal atrial fibrillation, deaths from cardiovascular diseases, emergency calls, hospitalizations, visits to the out-patient department apropos of cardiovascular diseases.

Results. The adherence to the therapy one year before inclusion in the study in both groups, as well as in the first group after one-year observation did not have any statistically significant differences. In the second group after one year of observation there were significantly more patients taking antihypertensive agents (АНА) daily, significantly less patients who took antihypertensive agents only on the increase of blood pressure or did not take them at all ($p < 0,05$) compared to the period one year before the inclusion in the survey.

In the group of patients with blood pressure self-monitoring we observed significantly fewer visits to the polyclinic, emergency calls, hospitalizations, as well as the smaller total number of strokes, myocardial infarctions, deaths from cardiovascular diseases, the total number of cardiovascular events (strokes, myocardial infarctions, paroxysmal atrial fibrillation, cases of unstable angina pectoris) and the total number of events (strokes, myocardial infarctions, paroxysmal atrial fibrillation, cases of unstable angina pectoris, visits to the out-patient department, emergency calls, hospitalizations) within one year of observation.

Conclusions. Long-term arterial blood pressure self-monitoring is an inexpensive and effective method that allows to control effectively the level of blood pressure, improve treatment adherence, reduce the risk of adverse events development in patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, self-monitoring of blood pressure, treatment effectiveness.

При оценке эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) выделяют кратко-, средне- и долгосрочные цели. Краткосрочной целью лечения является снижение артериального давления (АД) до целевых уровней и коррекция модифицируемых факторов риска, среднесрочной целью — предупреждение появления или прогрессирования поражения органов-мишеней, долгосрочной целью лечения пациентов с АГ является предупреждение сердечно-сосудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни.

Одной из основных задач лечения АГ является достижение целевого уровня АД [1]. Достижение целевого уровня АД является важнейшим условием уменьшения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ. Согласно последнему пересмотру рекомендаций ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии необходимо снижение САД/ДАД до значений ниже 140/90 мм рт.ст., пациентам с сахарным диабетом ниже 140/85 мм рт.ст., пациентам пожилого и старческого возраста моложе 80 лет с уровнем САД ≥ 160 мм рт.ст. – САД до 140-150 мм рт. ст. [1].

Оценка эффективности терапии может проводиться на основании данных клинического измерения АД врачом, по результатам суточного и самостоятельного контроля АД (суточное мониторирование АД – СМАД, самостоятельный контроль АД – СКАД).

Клиническое определение АД врачом по методу Короткова в лечебном учреждении, являющееся до настоящего времени официально утвержденным методом диагностики АГ и оценки эффективности терапии, имеет ряд недочетов. Однократные измерения АД в кабинете врача не отражают истинный уровень АД, не дают представления о суточных и более длительных колебаниях давления, а также не учитывают изменения АД в процессе рабочей деятельности пациента и домашних условиях, влияние погоды и времен года, не позволяют оценить эффективность антигипертензивных средств. Еще в 1940 г. Auman P. и Goldshine A. описали гипертензию белого халата (феномен «white coat»), при которой повышенные уровни АД возникают у пациента при посещении врача [2]. Значения клинического АД обычно выше, чем суточного и самостоятельного измерения АД, причем эта разница тем больше, чем выше уровень АД в лечебном учреждении [1]. По данным исследования ТНОР у пациентов с мягкой и умеренной АГ систолическое и диастолическое АД (САД/ДАД), измеренное врачом, превышают в среднем на $12,2/8,7$ мм рт.ст. АД, измеренное в домашних условиях [3].

Разработка метода суточного мониторирования АД (СМАД) позволила частично преодолеть недочеты разового измерения АД врачом. Показатели суточного профиля АД более тесно коррелируют с поражением орга-

нов-мишеней, сердечно-сосудистыми исходами и смертностью [1]. Однако этот метод также имеет свои ограничения при использовании: высокая стоимость аппаратов для СМАД; приборы нуждаются в совершенствовании для повышения точности измерений, особенно в момент физической активности пациента; процесс измерения АД, особенно в ночное время, может вызвать стрессовую реакцию у пациентов; затруднения в использовании метода в различных бытовых и рабочих условиях; необходимость специально подготовленного персонала для постановки прибора и расшифровки полученных данных; измерение в течение только одних суток; невозможность проведения частых повторных исследований затрудняет широкое использование метода СМАД в клинической практике [4].

В настоящее время метод самостоятельного контроля артериального давления (СКАД) является важным элементом в рекомендациях российских, европейских и американских специалистов [5]. Доказано, что активное участие пациентов в антигипертензивном лечении и постоянный самостоятельный контроль артериального давления является одним из определяющих факторов эффективности терапии.

Одно из самых существенных преимуществ метода СКАД – это возможность с его помощью осуществлять регулярный длительный контроль за уровнем АД, причем в обычной для пациента обстановке [1]. Кроме того, СКАД более дешевый и доступный метод, позволяет определить те события и ситуации, которые приводят к повышению артериального давления в течение дня, недели и более продолжительного времени; повысить приверженность к терапии; сократить количество визитов к врачу с целью контроля АД на фоне терапии, определить эффективность лечения.

Определено, что метод самоконтроля АД может быть использован в прогнозировании сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, причем результаты прогнозирования сравнимы с данными СМАД, а по сравнению с однократным измерением точность прогноза существенно выше как в отношении суточного, так и самостоятельного мониторингирования АД. Получены данные о том, что при использовании метода СКАД повышенная вариабельность АД не только в течение дня, но

и в более продолжительный период времени (несколько дней, месяцев) является фактором риска развития поражений органов-мишеней [6, 7].

Однако СКАД имеет свои ограничения: невозможность оценки ночных и предутренних значений АД, изменений АД за короткий промежуток времени, вариабельности АД в течение суток [8]; наличие ошибок в связи с нарушением процедуры измерения АД, что обуславливает необходимость обучения каждого пациента методике правильного измерения АД; искажение данных об уровне АД пациентами; невозможность использования пациентами с когнитивными нарушениями, деменцией, психическими заболеваниями; не уточнены нормативы применительно к данным, полученным с помощью метода СКАД.

Метод СКАД может быть использован в следующих ситуациях [1]:

- оценка эффективности антигипертензивной терапии;
- диагностика «гипертензии белого халата»;
- улучшение приверженности к лечению;
- артериальная гипертензия у пациентов с сахарным диабетом;
- артериальная гипертензия у пожилых.

Однако остаются недостаточно ясные вопросы, касающиеся применения этого метода, а именно, как оценивать полученные данные и как использовать их в оценке эффективности лечения, какова должна быть частота и время измерения АД, какие из результатов многократных измерений артериального давления ассоциированы со снижением или повышением риска неблагоприятных событий.

В связи с этим рационально провести исследование по самостоятельному измерению АД в течение длительного времени, что позволит определить эффективность применения метода длительного самоконтроля АД.

Цель исследования – оценить преимущества длительного самостоятельного контроля артериального давления.

Материал и методы

Обследовано 352 пациента с артериальной гипертензией II степени рисков 2-3 (риск 2 был у 24,9%, риск 3 – у 75,1%) в возрасте от 45 до 71 года (средний возраст $57,6 \pm 8,9$ лет),

находившихся на лечении в кардиологическом отделении ГУЗ «Витебская городская центральная клиническая больница» и ГУЗ «Витебская городская клиническая больница №1» в период с 2011 по 2014 гг. Мужчин было 149 (42,3%), женщин 203 (57,7%).

Длительность артериальной гипертензии варьировала в пределах от 1 года до 18 лет и в среднем составила $8,7 \pm 3,1$ года.

Диагноз артериальной гипертензии устанавливался на основании данных клинического обследования и исключения симптоматической артериальной гипертензии. Степень артериальной гипертензии и риск развития сердечно-сосудистых осложнений определяли в соответствии с Национальными рекомендациями «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии» [9].

Критерии исключения для пациентов следующие: АГ I и III степени; симптоматические артериальные гипертензии; нестабильная стенокардия или стабильная стенокардия напряжения III-IV функционального класса; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА); перенесенные (до 12 месяцев) острые нарушения мозгового и/или коронарного кровообращения; острая инфекционная патология.

Пациенты с артериальной гипертензией II степени получали следующую антигипертензивную терапию: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (эналаприл 10-40 мг/сутки, лизиноприл 10-20 мг/сутки), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин 5-10 мг/сутки), диуретики (гидрохлортиазид 25-50 мг/сутки, индап 2,5 мг/сутки), β -адреноблокаторы (метопролол 25-50 мг/сутки, бисопролол 2,5-10 мг/сутки), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (лозартан 50-100 мг/сутки), а также комбинации антигипертензивных средств – эналаприл (10-40 мг/сутки) + гидрохлортиазид (25-50 мг/сутки) или индап (2,5 мг/сутки); лизиноприл (10-20 мг/сутки) + гидрохлортиазид (25-50 мг/сутки) или индап (2,5 мг/сутки); эналаприл (10-40 мг/сутки) + амлодипин (5-10 мг/сутки); эналаприл (10-40 мг/сутки) + метопролол (25-50 мг/сутки); лизиноприл (10-20 мг/сутки) + метопролол (25-50 мг/сутки); эналаприл (10-40 мг/сутки) + метопролол (25-50 мг/сутки) + гидрохлортиазид (25 мг/сутки) или индап (2,5 мг/сутки);

эналаприл (10-20 мг/сутки) + амлодипин (5-10 мг/сутки) + гидрохлортиазид (25 мг/сутки) или индап (2,5 мг/сутки).

Приверженность к антигипертензивной терапии оценивали по ответам на вопрос «Принимаете ли Вы антигипертензивные препараты?» с вариантами ответов «ежедневно», «сколько раз в неделю», «сколько раз в месяц», «только при повышении АД», «не принимаю».

Пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на две группы. 1 группа, состоящая из 279 пациентов (45,2% мужчин и 54,8% женщин в возрасте $57,4 \pm 8,4$ лет), не использовала метод самостоятельного контроля АД, пациенты из 2 группы (73 пациента, 47,8% мужчин и 52,2% женщин в возрасте $55,3 \pm 7,2$ лет) самостоятельно измеряли АД в домашних условиях в течение одного года и вели дневник по контролю АД, ЧСС и приема антигипертензивных средств (АГС). В дневник пациенты вносили уровни систолического и диастолического АД, пульс 3 раза в день: утром после пробуждения (7-9 часов), днем (13-15 часов) и в конце дня (20-22 часа), а также в случаях плохого самочувствия. Каждое измерение включало 2 замера с интервалом между измерениями 1-2 минуты (если значения существенно отличались измерение повторялось) [1]. Пациенты прошли обучение навыкам правильного измерения АД, ЧСС и заполнения дневника.

Достоверных отличий в приеме АГС и их дозировок в двух группах не отмечалось.

Через $12,8 \pm 1,2$ месяцев оценивали число неблагоприятных событий в двух группах, включая транзиторные ишемические атаки, инсульты, случаи нестабильной стенокардии, инфаркты миокарда, пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), летальные исходы от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызовы скорой медицинской помощи, госпитализации в кардиологическое отделение, обращения в поликлинику по поводу ССЗ.

Неблагоприятные события отмечали на основании анализа медицинской документации (амбулаторные карты, статистические талоны, талоны скорой помощи, истории болезни, журналы регистрации умерших, протоколы патологоанатомических вскрытий, справки о смерти), а также опроса пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью базы данных

Microsoft Excel 2010, пакета статистических программ Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

В 1 сутки обследования средний уровень САД у пациентов с АГ II степени составил $163,7 \pm 19,9$ мм рт.ст., ДАД – $103,5 \pm 8,5$ мм рт.ст., ЧСС – $77,1 \pm 6,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД – до $82,1 \pm 4,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ЧСС – до $74,1 \pm 5,8$ ударов в мин ($p < 0,001$). Целевой уровень артериального давления был достигнут у 287 (81,5%) пациентов. Достоверных отличий в уровнях САД, ДАД, пульса на момент

включения в обследование в двух группах не отмечалось.

Оценили приверженность к терапии в двух группах за последний год до включения в обследование и за один год наблюдения (табл. 1).

Приверженность к терапии за год до включения в обследование в двух группах статистически значимых отличий не имела. В 1 группе через год наблюдения этот показатель также достоверно не отличался. Во второй группе, пациенты которой самостоятельно измеряли АД в домашних условиях и заполняли дневник, спустя год наблюдения было достоверно больше пациентов, принимающих АГС

Таблица 1 – Регулярность приема антигипертензивных средств в 1 и 2 группах

Прием АГС	1 группа				2 группа			
	За год до включения в обследование (n=279)		Через год наблюдения (n=279)		За год до включения в обследование (n=73)		Через год наблюдения (n=73)	
-ежедневно, n	147		141		29		63*^	
- 3-6 раз в неделю, n	19	84	25	85	10	20	6	9*^
- 5-10 раз в месяц, n	8		11		6		1	
-только при повышении АД, n	57		49		13		2*^	
-не принимали, n	48		53		15		1*^	

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,05$) показателя в сравнении * - со 2 группой за год до включения в обследование; ^ - с 1 группой через год наблюдения.

Таблица 2 – Число неблагоприятных событий в 1 и 2 группах в течение одного года наблюдения

Показатели	1 группа (n=279)	2 группа (n=73)	p
Обращения в поликлинику	273	44*	$p=0,0197$
Вызовы СМП	102	6*	$p=0,0003$
Госпитализации	67	3*	$p=0,0011$
Инсульты	5	0	$p=0,4534$
Инфаркты миокарда	7	0	$p=0,2887$
Пароксизмы ФП	9	1	$p=0,4905$
Нестабильные стенокардии	8	1	$p=0,5895$
Летальные исходы от ССЗ	4	0	$p=0,5787$
Суммарное число инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов от ССЗ	16	0*	$p=0,0419$
Суммарное число сердечно-сосудистых событий ¹	34	2*	$p=0,0280$
Суммарное число событий ²	476	54*	$p < ,001$

Примечание: ¹ – суммарное число сердечно-сосудистых событий включало инсульты, инфаркты миокарда, пароксизмы фибрилляции предсердий, случаи нестабильной стенокардии; ² – суммарное число событий включало инсульты, инфаркты миокарда, пароксизмы фибрилляции предсердий, случаи нестабильной стенокардии, обращения в поликлинику, вызовы СМП, госпитализации; * - достоверное отличие показатели в сравнении с 1 группой.

ежедневно, достоверно меньше принимающих АГС только при повышении АД или не принимающих вообще ($p < 0,05$) по сравнению за год до включения в обследование. Кроме того, во второй группе после использования СКАД по сравнению с 1 группой через год наблюдения приверженность к терапии была выше.

Число неблагоприятных событий в двух группах оценили через $12,8 \pm 1,2$ месяцев (табл. 2). За период наблюдения транзиторные ишемические атаки не зарегистрированы.

Таким образом, в группе пациентов, самостоятельно контролирующих АД, было отмечено достоверно меньше обращений в поликлинику, вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций в кардиологическое отделение в течение одного года, чем в 1 группе наблюдения ($p < 0,05$).

Кроме этого, во второй группе, пациенты которой использовали метод самостоятельного контроля АД, было статистически значимо меньше суммарное число инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов от ССЗ, суммарное число сердечно-сосудистых событий, включая инсульты, инфаркты миокарда, пароксизмы фибрилляции предсердий, случаи нестабильной стенокардии и суммарное число событий, включая инсульты, инфаркты миокарда, пароксизмы фибрилляции предсердий, случаи нестабильной стенокардии, обращения в поликлинику, вызовы СМП, госпитализации, в течение одного года наблюдения ($p < 0,05$).

Заключение

1. Метод самостоятельного контроля артериального давления позволяет улучшить приверженность к антигипертензивной терапии (доля пациентов, ежедневно принимающих АГС, возросла с 39,7% до 86,3% пациентов).

2. Постоянный самостоятельный контроль артериального давления и высокая приверженность к терапии способствуют достоверному снижению обращений в поликлинику, вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций, суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда, летальных исходов

от ССЗ, суммарного числа сердечно-сосудистых событий (инсульты, инфаркты миокарда, пароксизмы фибрилляции предсердий, случаи нестабильной стенокардии), суммарного числа всех событий (инсульты, инфаркты миокарда, пароксизмы фибрилляции предсердий, случаи нестабильной стенокардии, обращения в поликлинику, вызовы СМП, госпитализации) в течение одного года.

Литература

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2013 Jul. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.
2. Ayman, D. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension. II The difference between clinic and home readings before treatment / D. Ayman, A. D. Goldshine // Am. J. Med. Sci. – 1940 Oct. – Vol. 200, N 4. – P. 465–474.
3. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure / D. E. Hond [et al.] // Blood Press. Monit. – 2003 Feb. – Vol. 8, N 1. – P. 37–40.
4. Рогоза, А. Н. Самоконтроль артериального давления пациентами повышает приверженность к лечению артериальной гипертензии (наблюдение 1 год) / А. Н. Рогоза, Е. В. Ощепкова, Е. В. Цагареишвили // Consilium medicum. Кардиология. Системные гипертензии. – 2004. – № 2. – С. 32–37.
5. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии : пособие для врачей / А. Н. Рогоза [и др.]. – М. : МЕДИКА. – 2007. – 72 с.
6. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies / A. M. Ward [et al.] // J. Hypertens. – 2012 Mar. – Vol. 30, N 3. – P. 449–456.
7. Bliziotis, I. A. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis / I. A. Bliziotis, A. Destounis, G. S. Stergiou // J. Hypertens. – 2012 Jul. – Vol. 30, N 7. – P. 1289–1299.
8. Stergiou, G. S. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review / G. S. Stergiou, I. A. Bliziotis // Am. J. Hypertens. – 2011 Feb. – Vol. 24, N 2. – P. 123–134.
9. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации / авт.-разраб.: А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2010. – 52 с.

Поступила 15.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357.
2. Ayman D, Goldshine AD. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension. II The difference between clinic and home readings before treatment. *Am J. Med Sci.* 1940 Oct;200(4):465-74.
3. Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, O'Brien E, Staessen JA. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit.* 2003 Feb;8(1):37-40.
4. Rogoza AN, Oshchepkova EV, Tsagareishvili EV. Samokontrol' arterial'nogo davleniia patsientami povyshaet priverzhennost' k lecheniiu arterial'noi gipertonii (nabliudenie 1 god) [Self-checking of arterial pressure by patients increases commitment to treatment of an arterial hypertension (observation 1 year)]. *Consilium medicum Kardiologiiia Sistemnye gipertenzii.* 2004;(2):32-7.
5. Rogoza AN, Oshchepkova EV, Tsagareishvili EV, Gorieva ShB. Sovremennye neinvazivnye metody izmereniia arterial'nogo davleniia dlia diagnostiki arterial'noi gipertonii i otsenki effektivnosti antigipertenzivnoi terapii [Modern non-invasive methods of measurement of arterial pressure for diagnostics of an arterial hypertension and an assessment of efficiency of anti-hypertensive therapy]: posobie dlia vrachei. Moscow, RF: MEDIKA; 2007. 72 p.
6. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* 2012 Mar;30(3):449-56.
7. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2012 Jul;30(7):1289-99.
8. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens.* 2011 Feb;24(2):123-34.
9. Mrochek AG, Nechesova TA, Korobko IYu, Liventseva MM, Pavlova OS, Pristrom AM. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii. Natsional'nye rekomendatsii [Diagnostics, treatment and prophylaxis of arterial hypertension. National references]. Minsk, RB; 2010. 52 p.

Received 15.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Козловский В.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Симанович А.В. – ассистент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской терапии. E-mail: k_vlad@tut.by – Козловский Владимир Иосифович.

© ЗАНЬКО С.Н., НАДИРАШВИЛИ Т.Д., 2016

ОЦЕНКА ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ГЕСТОЗА И ПЛАЦЕНТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ЗАНЬКО С.Н., НАДИРАШВИЛИ Т.Д.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 70-76.

THE EVALUATION OF THE PROGNOSIS OF GESTOSIS AND PLACENTAL DISTURBANCES DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

ZANKO S.N., NADIRASHVILI T.D.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):70-76.

Резюме.

С целью разработки оптимальной тактики ведения беременности исходя из возможного прогноза исхода гестации обследовано 109 женщин: основную группу составили 62 женщины с артериальной гипертензией (АГ), контрольную – 47 практически здоровых беременных без АГ. Под осложнениями гестации в рамках настоящего исследования понималось развитие плацентарной недостаточности и/или гестоза. Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование сердца, суточное мониторирование артериального давления, определялись показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности сыворотки крови в I и II триместрах беременности. Показано, что у беременных с АГ достоверно чаще развиваются гестоз и/или фетоплацентарная недостаточность (ФПН) ($p=0,02$). Посредством дискриминантного анализа определен прогноз беременности у пациенток с легкой АГ в первом и во втором триместрах беременности. Общий процент правильной классификации составил 72,7% в первом триместре беременности и 76,6% во втором, что указывает на хорошую разделительную способность данной модели по определению прогноза беременности у женщин с легкой АГ в указанные сроки гестации. На основании полученных данных разработана и научно обоснована тактика ведения беременности у пациенток с АГ исходя из прогноза развития гестоза и/или ФПН у женщин с данной патологией в I и II триместрах беременности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, гестоз, фетоплацентарная недостаточность, прогноз.

Abstract.

The aim of the present study was to develop the optimal tactics of pregnancy management in accordance with possible prognosis of gestation outcome. All in all 109 women were examined. The main group consisted of 62 pregnant women with arterial hypertension (AH), the control group included 47 practically healthy pregnant women without hypertension. In this study placental insufficiency and/or preeclampsia were regarded as complications of pregnancy. Ultrasound investigation of the heart, 24-hour monitoring of arterial blood pressure were performed, lipidperoxidation indices and those of antioxidant activity in blood serum were determined in all cases in the 1st and the 2nd trimesters of pregnancy. It has been shown that preeclampsia and/or fetoplacental insufficiency were significantly more frequent in the main group ($p=0,02$). The prognosis of pregnancy outcome in patients with mild arterial hypertension in the 1st and the 2nd trimesters was performed by means of discriminant analysis. The total percentage of correct classification made up 72,7% in the 1st trimester and 76,6% in the 2nd one that testifies to good separatory power of this model for making pregnancy prognosis. On the basis of the obtained data pregnancy management tactics for women with arterial hypertension has been elaborated and scientifically grounded in accordance with prognosis of preeclampsia and/or fetoplacental insufficiency development in women with this pathology in the 1st and the 2nd trimesters of gestation.

Key words: arterial hypertension, pregnancy, preeclampsia, fetoplacental insufficiency, prognosis.

Ведение беременности у пациенток с хронической артериальной гипертензией (АГ) является весьма спорной, но крайне важной проблемой общественного здоровья и здравоохранения. Несмотря на имеющиеся данные пользы терапевтических мероприятий в отношении поражения органов-мишеней при АГ, целесообразность данных мероприятий во время беременности является спорной. Также в настоящее время не определены идеальные сроки старта лечебных мероприятий, подходы к скринингу и консультированию по профилактике гипертензивных расстройств, цель проводимой терапии и спектр допустимых препаратов, обсуждаются рекуррентные риски и прогноз жизни у беременных с хронической АГ [1-4].

В настоящее время не существует единых подходов в определении гипертензивных состояний во время беременности, разнятся критерии начала антигипертензивной терапии, отсутствует единая тактика ведения беременности у женщин с высоким АД, не разработан научно обоснованный подход к мониторингу факторов риска, выявление которых позволит оценить существующий риск неблагоприятного исхода беременности у пациенток с АГ, управлять существующим риском и, тем самым, улучшить исходы гестации для матери и плода.

Целью настоящей работы явилась разработка и научное обоснование оптимальной тактики ведения беременности у пациенток с АГ исходя из оценки прогноза развития гестоза и/или ФПН у пациенток с данной патологией.

Материал и методы

Нами было обследовано 109 беременных женщин. Все обследованные беременные были разделены на две группы: основную – 62 женщины с артериальной гипертензией (АГ) и группу контрольную – 47 практически здоровых беременных без АГ. Среди пациенток основной группы у 52 (83,9%) диагностирована АГ I степени тяжести, в 10 случаях (16,1%) имела место АГ II степени тяжести. У всех пациенток основной группы по уровню повышения артериального давления (АД) АГ беременных относилась к легкой.

В настоящей работе использована клас-

сификация степени тяжести АГ согласно рекомендациям Белорусского научного общества кардиологов [5], Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов [6], клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения [7]. По уровню повышения АД выделяли легкую (140-159/90-109 мм рт. ст.) и тяжелую (>160/110 мм рт. ст.) АГ беременных [7].

Пациентки обследованных групп существенно не различались по возрастным характеристикам, при этом преобладающее большинство женщин были в возрасте 18-30 лет, что связано с наиболее высокой репродуктивной активностью в данном возрастном период и не имели достоверных различий по репродуктивной функции.

Всем пациенткам с АГ было проведено ультразвуковое исследование сердца в I триместре беременности, суточное мониторирование АД (на базе УЗ «Витебский областной кардиологический диспансер») в I и II триместрах беременности. Нами исследованы показатели интенсивности ПОЛ: величина диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (АОА) – tg2 сыворотки крови у пациенток с легкой АГ для оценки функционального состояния эндотелия на доклинической стадии развития гестоза и/или фетоплацентарной недостаточности (ФПН), а также в финале гестационного процесса. Исследование содержания ДК, МДА, общей АОА в сыворотке крови, величины МАУ у пациенток обследованных групп проводили ретроспективно, после завершения беременности. [8-10]. Изучены результаты, исходы беременностей и родов у пациенток с легкой АГ.

Диагноз ФПН выставлялся на основании критериев [11, 12] по данным ультразвуковой фетометрии и плацентометрии, доплерометрии сосудов системы «мать-плацента-плод», оценки биофизического профиля плода, кардиотокографии. Диагноз «гестоз» выставлялся у пациенток с хронической АГ в случаях: появления после 20 недель гестации впервые протеинурии (0,3 г белка и более в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии; резкого повышения уровня АД у тех женщин, у которых до 20 недели беременности АГ легко контролировалось;

появления признаков полиорганной недостаточности (олигурии, увеличения креатинина, тромбоцитопении, гемолиза, повышения аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз [5].

Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением пакета STATISTICA v8,0. Для разделения объектов на классы применялся пошаговый дискриминантный анализ с включением. При оценке качества построенной классификации судили о расстоянии между группами (квадрат расстояния Махаланобиса), информативности переменных (лямбда Уилкса, частная Лямбда, критерий Фишера). При построении линейных классификационных функций рассчитывался набор коэффициентов и значения свободного члена. Чувствительность решающих правил дискриминации оценивали по общему проценту правильной классификации. В качестве минимального порога хорошей разделительной способности модели принималась величина 60%.

Результаты и обсуждение

По результатам сравнительного анализа течения беременности у пациенток с легкой АГ в третьем триместре беременности гестоз наложился на предшествующую АГ у 10 пациенток основной группы, что составило 16,1% случаев, ФПН развилась у 12 женщин с легкой АГ (19,3% случаев), у 1 пациентки была констатирована антенатальная гибель плода

(1,6% случаев), гестационный сахарный диабет развился в 3,2% случаев (у 2 пациенток основной группы) и беременность закончилась преждевременными родами у 10 женщин (16,1% случаев), при этом у 8 из них (12,9% случаев) преждевременные роды были индуцированные в связи с развитием гестоза и ФПН, а у 2 пациенток (3,2% случаев) преждевременные роды развились на фоне истмико-цервикальной недостаточности. Сравнительный анализ основной структуры осложнений беременности у пациенток основной группы представлен в таблице 1.

Анализируя данные, приведенные в таблице 1, необходимо отметить, что у пациенток с легкой АГ достоверно чаще развиваются гестоз и/или ФПН ($p=0,02$).

С целью определения прогноза беременности у пациенток с легкой АГ относительно развития гестоза и/или ФПН нами был проведен пошаговый дискриминантный анализ с включением. Разработанные модели оценки риска развития осложнений гестации в первом и во втором триместрах являются статистически значимыми ($F=2,62$; $p=0,027$ и $F=3,35$; $p=0,002$ соответственно). В полученные модели вошли переменные, приведенные в таблицах 2 и 3.

Как видно из таблиц 2 и 3, все переменные, вошедшие в модели формирования прогноза беременности у пациенток с легкой АГ, являются информативными ($p<0,05$) и вклад каждой переменной (согласно значениям

Таблица 1 – Сравнительный анализ основной структуры осложнений беременности у пациенток основной группы

Осложнения беременности	Основная группа, n=62		Контрольная группа, n=47		p
	абс.	%	абс.	%	
Гестоз	10	16,1	1	2,1	0,02
ФПН	12	19,3	2	4,2	0,02
Преждевременные роды	10	16,1	3	6,4	0,12
- из них в связи с развитием гестоза	8	12,9	1	2,1	0,04
Антенатальная гибель плода	1	1,6	-	-	0,80
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	-	-	1	2,1	0,84
Гестационный сахарный диабет	2	3,2	-	-	0,73
Анемия беременных	23	37,1	13	27,6	0,30
Многоводие	12	19,3	5	10,6	0,21
Маловодие	7	11,3	1	2,1	0,07

Примечание: p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с группой контроля.

Таблица 2 – Статистическая значимость показателей, вошедших в модель оценки прогноза беременности в первом триместре

Показатели	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	Критерий Фишера	p
МДА	0,76	0,88	5,09	0,03
Степень ночного снижения диастолического АД	0,75	0,89	4,49	0,04
Масса миокарда левого желудочка	0,76	0,87	5,32	0,03
Индекс времени дневного диастолического АД	0,76	0,87	5,36	0,03

Таблица 3 – Статистическая значимость показателей, вошедших в модель оценки прогноза беременности во втором триместре

Показатели	Лямбда Уилкса	Частная лямбда	Критерий Фишера	p
Индекс времени дневного диастолического АД	0,84	0,90	4,73	0,03
МДА	0,85	0,89	5,26	0,03

лямбды Уилкса, частной лямбды, критерия Фишера) является равнозначными.

Набор коэффициентов переменных, вошедших в линейные классификационные функции определения риска развития гестоза и/или ФПН по первому и второму триместрам беременности, приведены в таблицах 4 и 5.

Согласно данным, представленным в таблице 4, становится возможным рассчитать

линейные классификационные функции прогноза беременности у беременных с легкой АГ в первом триместре по уравнениям 1 и 2.

$$D_0 = -581,647 - 0,062 \times x_1 - 9,045 \times x_2 + 0,366 \times x_3 - 2,857 \times x_4 \quad (1)$$

$$D_1 = -560,715 - 0,055 \times x_1 - 8,154 \times x_2 + 0,336 \times x_3 - 2,777 \times x_4 \quad (2)$$

где D_0 – прогноз беременности в отношении развития гестоза и/или ФПН благоприятный;

Таблица 4 – Коэффициенты линейных классификационных функций модели оценки прогноза беременности в первом триместре

Переменная	Функции классификации	
	Прогноз благоприятный	Прогноз неблагоприятный
МДА	-0,062	-0,055
Степень ночного снижения диастолического АД	-9,045	-8,154
Масса миокарда левого желудочка	0,366	0,336
Индекс времени дневного диастолического АД	-2,857	-2,772
Значение константы	-581,647	-560,715

Примечание: показатели измеряются в первом триместре беременности.

Таблица 5 – Коэффициенты линейных классификационных функций модели оценки прогноза беременности во втором триместре

Переменная	Функции классификации	
	Прогноз благоприятный	Прогноз неблагоприятный
Индекс времени дневного диастолического АД	0,0510	0,0830
МДА	0,0909	0,1107
Значение константы	-16,3903	-22,4440

Примечание: показатели измеряются во втором триместре беременности.

D_1 – прогноз беременности в отношении развития гестоза и/или ФПН неблагоприятный;

x_1 – концентрация МДА, нмоль/г белка;

x_2 – степень ночного снижения диастолического АД (по СМАД). Принимает значение 1 для типа «диппер», 2 для типа «гипердиппер», 3 для типа «нондиппер», 4 для типа «найтпикер»;

x_3 – масса миокарда левого желудочка, г;

x_4 – индекс времени дневного диастолического АД (по СМАД), %;

-581,647 и -560,715 значения свободного члена уравнения (константа).

Подставив в каждое уравнение значения переменных (x_1 - x_4) и рассчитанные значения свободного члена (константа), можно определить прогноз развития осложнений гестации (гестоза и/или ФПН) у женщин с легкой АГ в первом триместре беременности по наибольшему значению.

Общий процент правильной классификации составил 72,7%, что указывает на хорошую разделительную способность данной модели по определению прогноза беременности у женщин с легкой АГ в первом триместре беременности.

Согласно данным представленным в таблице 5, становится возможным рассчитать линейные классификационные функции прогноза беременности у беременных с легкой АГ по уравнениям 3 и 4.

$$D_0 = -16,3903 + 0,05102 \times x_1 + 0,0909 \times x_2 \quad (3)$$

$$D_1 = -22,4440 + 0,0830 \times x_1 + 0,1107 \times x_2 \quad (4)$$

где D_0 – прогноз беременности в отношении развития гестоза и/или ФПН благоприятный;

D_1 – прогноз беременности в отношении развития гестоза и/или ФПН неблагоприятный;

x_1 – степень ночного снижения диастолического АД (по СМАД). Принимает значение 1 для типа «диппер», 2 для типа «гипердиппер», 3 для типа «нондиппер», 4 для типа «найтпикер»;

x_2 – концентрация МДА, нмоль/г белка; -16,3903 и -22,4440 значения свободного члена уравнения (константа).

Подставив в каждое уравнение значения переменных (x_1 , x_2) и рассчитанные значения свободного члена (константа), можно определить прогноз развития осложнений гестации

(гестоза и/или ФПН) у женщин с легкой АГ во втором триместре беременности по наибольшему значению.

Общий процент правильной классификации составил 76,6%, что указывает на хорошую разделительную способность данной модели по определению прогноза беременности у женщин с легкой АГ во втором триместре беременности.

На основании проведенного анализа и формирования прогноза беременности у пациенток с легкой АГ ведение беременности у женщин с данной патологией может быть представлено по нашему мнению, следующим образом.

Мероприятия по формированию прогноза развития гестоза и/или плацентарной недостаточности у пациенток с легкой АГ, профилактике их развития и лечебно-профилактические мероприятия в группах риска должны проводиться, начиная с ранних сроков гестации в первом триместре беременности, продолжаться в течение всего процесса беременности.

Прегравидарный период: выявление имеющейся экстрагенитальной патологии совместно с врачами-терапевтами.

Первый триместр:

- раннее взятие женщины на диспансерный учет по беременности (в сроке 6-8 недель);
- консультация смежных специалистов (врача-кардиолога);

- выполнение СМАД, проведение эхокардиографического исследования, оценка оксидантного статуса;

- выделение группы риска развития гестоза и/или ФПН у пациенток с легкой АГ согласно модели прогнозирования на основании концентрации конечных продуктов ПОЛ, массы миокарда левого желудочка, степени ночного снижения диастолического АД, индекса времени дневного диастолического АД;

- проведение профилактических мероприятий в группе риска по развитию гестоза и/или ФПН.

Второй триместр:

- оценка течения беременности;
- выполнение СМАД, оценка оксидантного статуса;

- повторная оценка риска развития гестоза и/или ФПН у пациенток с легкой АГ согласно модели прогнозирования на основании

концентрации конечных продуктов ПОЛ, индекса времени дневного диастолического АД;
– проведение профилактических мероприятий в группе риска по развитию гестоза и/или ФПН.

При благоприятном прогнозе беременности у пациенток с легкой АГ – ведение беременности согласно клиническим протоколам диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения (Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 30.12.2014 г. № 117). При наличии риска развития гестоза и/или ФПН показано проведение лечебно-профилактических мероприятий в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1182 от 09.10.2012 г. «Об утверждении клинических протоколов наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии».

Заключение

Использование предложенных моделей оценки риска развития гестоза и/или ФПН у беременных с легкой АГ на основании показателей суточного мониторинга АД, сонографических данных в комбинации с определением содержания конечных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови беременной позволяет эффективно, с чувствительностью до 76,6%, прогнозировать риск развития гестоза и/или ФПН с ранних сроков гестации, что дает возможность определения рациональной индивидуальной тактики ведения беременности у данного контингента женщин.

Литература

1. Киселева, Н. И. Артериальная гипертензия и беременность: подходы к лечению / Н. И. Киселева // Охрана материнства и детства. – 2006. – № 1. – С. 33–39.
2. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary / L. A. Magee [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2014 May. – Vol. 36, N 5. – P. 416–441.
3. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 / S. A. Lowe [et al.] // Aust. NZJ Obstet. Gynaecol. – 2015 Oct. – Vol. 55, N 5. – P. e1–29.
4. Schlembach, D. Treating Hypertension in Pregnancy / D. Schlembach, V. Homuth, R. Dechend // Curr. Hypertens. Rep. – 2015 Aug. – Vol. 17, N 8. – P. 63.
5. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии : нац. рек. / авт.-разработчики: А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2010. – 52 с.
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Eur. Heart. J. – 2013 Jul. – Vol. 31, N 7. – P. 1281–1357.
7. Клинические протоколы диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения / общ. ред. А. Г. Мрочека. – Минск, 2014. – 38 с.
8. Гаврилов, В. Б. Изменение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 60–64.
9. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
10. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – Москва : Медицина, 1977. – С. 66–68.
11. Дворянский, С. А. Фетоплацентарная недостаточность: (клиника, диагностика, лечение, исход) / С. А. Дворянский, Э. М. Иутинский. – Киров, 2009. – 105 с.
12. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, лечение, профилактика) : учеб.-метод. пособие / С. Н. Занько [и др.]. – Витебск, 2011. – 128 с.

Поступила 21.12.2015 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Kiseleva NI. Arterial'naiia gipertenziia i beremennost': podkhody k lecheniiu [Arterial hypertension and pregnancy: approaches to treatment]. Okhrana Materinstva i Detstva. 2006;(1):33-9.
2. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet Gynaecol Can. 2014 May;36(5):416-41.
3. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, Paech M, Said JM. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015 Oct;55(5):e1-29.
4. Schlembach D, Homuth V, Dechend R. Treating Hypertension in Pregnancy. Curr Hypertens Rep. 2015 Aug;17(8):63.
5. Mrochek AG, Nechesova TA, Korobko IYu, Liventseva MM, Pavlova OS, Pristrom AM, avt-razrabotchiki. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii [Diagnostics, treatment and prophylaxis of arterial hypertension]: nats rek. Minsk, RB; 2010. 52 p.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.
7. Mrochek AG, red. Klinicheskie protokoly diagnostiki i lecheniia zabolevanii sistemy krovoobrashcheniia [Clinical protocols of diagnostics and treatment of diseases of the blood circulatory system]. Minsk, RB; 2014. 38 p.
8. Gavrilov VB, Gavrilova AR, Khmara NF. Izmenenie dienovykh kon'iugatov v plazme po ul'trafioletovomu pogloshcheniiu heptanovykh i izopropil'nykh ekstraktov [Change of diene conjugates in plasma and UV absorption heptane extracts isopropyl]. Lab Delo. 1988;(2):60-4.
9. Andreeva LI, Kozhemyakin LA, Kishkun AA. Modifikatsiia metoda opredeleniia perekisei lipidov v teste s tiobarbiturovoi kislotoi [Modification of a method of definition of peroxides of lipids in the test with thiobarbituric acid]. Lab Delo. 1988;(11):41-3.
10. Stalnaya ID, Garishvili TG. Metod opredeleniia malonovogo dial'degida s pomoshch'iu tiobarbiturovoi kisloty [The method of determination of malondialdehyde via thiobarbituric acid]. V: Orekhovich VN, red. Sovremennye metody v biokhimii. Moscow, RF: Meditsina; 1977. P. 66-8.
11. Dvoryanskiy SA, Iutinskiy EM. Fetoplatsentarnaia nedostatochnost': (klinika, diagnostika, lechenie, iskhod) [Fetoplacental failure: (clinic, diagnostics, treatment, outcome)]. Kirov, RF; 2009. 105 p.
12. Zanko SN, Rondarenko IG, Zanko YuV, Lysenko OV. Fetoplatsentarnaia nedostatochnost' (patogeneza, diagnostika, lechenie, profilaktika) [Fetoplacental failure (pathogenesis, diagnostics, treatment, prophylaxis)]: ucheb-metod posobie. Vitebsk, RB; 2011. 128 p.

Received 21.12.2015

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Занько С.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Надирашвили Т.Д. – соискатель кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», врач-акушер-гинеколог.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии. E-mail: zankos@tut.by – Занько Сергей Николаевич.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ПОДОСТРЫЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ОНЕГИН Е.В.*, БЕРДОВСКАЯ А.Н.*, ДОМАРЕНКО Т.Н.**, ДАНИЛОВА Г.С.**, МОТЮК И.Н.***

*УО «Гродненский государственный медицинский университет», г.Гродно, Республика Беларусь

**УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница», г.Гродно, Республика Беларусь

***УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», г.Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 77-84.

SUBACUTE NECROTIZING ENCEPHALOMYELITIS. CLINICAL OBSERVATIONS

ONEGIN E.V.*, BIARDOUSKAYA H.M.*, DOMARENKO T.N.**, DANILOVA G.S.**, MOTYUK I.M.***

*Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

**Public Health Establishment «Grodno Regional Children's Clinical Hospital», Grodno, Republic of Belarus

***Public Health Establishment «Grodno Regional Clinical Perinatal Center», Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):77-84.

Резюме.

В статье описывается редкое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, наследственная митохондриальная патология – подострый некротизирующий энцефаломиелит (синдром Ли). Приводится список заболеваний для дифференциальной диагностики: нервно-мышечные заболевания, миастения, болезни обмена жирных кислот, органические ацидемии, кардиомиопатии, аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа, сахарный диабет. Рассматриваются два случая клинического наблюдения летального синдрома Ли. В первом случае заболевание началось в возрасте 1 года. Появились жалобы на отсутствие опоры на правую ногу, шаткость в положении сидя и стоя, нарушение координации. Девочка неоднократно наблюдалась в клинике. Получала лечение по поводу целиакии, вирусного энцефалита. Консультирована генетиком. Выявлены частые мутации гена SURF1. Во втором случае заболевание манифестировало в возрасте 1,2 года. Прогрессировала мышечная слабость, гипотрофия. В крови нарастал уровень лактата. Генетиком выявлено гетерозиготное носительство мутации 845delCT гена SURF1.

Сочетание в клинической картине прогрессирующего течения заболевания, мышечной гипотонии с нарушением витальных функций, начало на первом году жизни, повышения уровня лактата в крови, симметричность поражения в области базальных ганглиев и ствола головного мозга при магнитно-резонансном исследовании позволили заподозрить наследственное демиелинизирующее заболевание головного мозга. Синдром Ли подтвержден при генетическом обследовании. Оба случая имели летальный исход, причиной которого стала прогрессирующая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Специфическое поражение нервной системы подтверждено при аутопсии.

Ключевые слова: дети, митохондриопатии, подострый некротизирующий энцефаломиелит, лактат-ацидоз, диагностика, мутация гена SURF1, лечение.

Abstract.

The article describes a rare progressive disease of the central nervous system, hereditary mitochondrial pathology – subacute necrotizing encephalomyelitis (Leigh syndrome). There is a list of diseases for differential diagnosis: neuromuscular diseases, myasthenia gravis, fatty acids metabolism disorders, organic acidemias, cardiomyopathies, autoimmune multiple endocrine syndrome of type II, and diabetes mellitus. Two cases of clinical observation of lethal Leigh syndrome are described. In the first case, the disease began at the patient's age of 1 year. Complaints of the lack of support on the right leg, unsteadiness in the sitting and standing position, loss of movements coordination appeared. The girl was repeatedly observed in the hospital, and was treated for celiac disease, viral encephalitis. She was consulted by a geneticist. Frequent mutations of SURF1 gene were revealed. In the second case, the disease

manifested itself when the patient's age was 1,2 years. Muscle weakness and hypotrophy progressed. The level of lactate in the blood increased. A heterozygous carriage of 845delCT SURF1 gene mutation was revealed by a geneticist.

These two cases of clinical observation of fatal Leigh syndrome are discussed herein. The combination in the clinical picture of the progressive course of the disease, muscle hypotonia, vital functions disorders, beginning in the first year of life, increased level of lactate in the blood, symmetrical lesions in the region of basal ganglia and the brain stem on magnetic resonance study allowed to suspect a hereditary demyelination disease of the brain. Leigh syndrome was confirmed with the help of genetic testing. Both cases had a fatal outcome. The cause of death was progressive respiratory and cardiovascular failure. Specific lesions of the nervous system were confirmed at autopsy. There are algorithms of clinical and paraclinical diagnoses.

Key words: children, mitochondriopathies, subacute necrotizing encephalomyelitis, lacticemia, diagnosis, gene SURF1 mutation, treatment.

Нейрометаболические заболевания в настоящее время вносят значительный вклад в структуру неврологической патологии. Характерное для них прогрессирующее течение сопровождается нарушением двигательных и психических функций.

Группа митохондриальных энцефалопатий представляет значительный интерес для неврологов и педиатров. В некоторых случаях эти заболевания остаются нераспознанными, учитывая клинический и генетический полиморфизм и трудности диагностики.

Ранняя диагностика митохондриальных цитопатий, которые характеризуются мультисистемными нарушениями, прогрессирующим течением, утратой двигательных навыков, расстройством психических функций, кардиомиопатией, становится все более актуальной. Отсутствие специфического лечения приводит к инвалидизации ребенка и летальному исходу. Внедрение молекулярно-генетических методов диагностики генных болезней, особенно методов прямой детекции поврежденного гена, позволяет проводить точную верификацию многих форм наследственной патологии.

Митохондриальные энцефаломиопатии — это обширный класс наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями дыхательной цепи митохондрий. Как правило, у всех пациентов с митохондриальными энцефаломиелитами присутствуют симптомы, которые наводят на мысль о митохондриальной дисфункции. Дети демонстрируют близкие клинические проявления, часто неспецифические, которые могут как вызывать сложности с четкой дифференциацией митохондриального заболевания, так и свидетельствовать о другой патологии. Суммарная частота митохон-

дриальных заболеваний по разным оценкам составляет 1:5000–1:10000 живых новорожденных. Заболевания из этой группы дебютируют в любом возрасте. К митохондриальным энцефаломиопатиям, манифестирующим в раннем возрасте с грубыми прогрессирующими неврологическими нарушениями, относится подострый некротизирующий энцефаломиелит или синдром Ли (СЛ) (G 31.8 по МКБ 10, Leigh Syndrome, синдром Лея, подострая некротизирующая энцефаломиелопатия). Частота встречаемости 1:50000 живых новорожденных [1, 2].

СЛ может быть связан с мутациями в генах, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий и белки, принимающие участие в сборке комплексов дыхательной цепи митохондрий на внутренней митохондриальной мембране. СЛ дебютирует преимущественно в раннем детском возрасте, характеризуется прогрессирующими неврологическими расстройствами (утратой ранее приобретенных психомоторных навыков, мышечной гипотонией, мозжечковыми и экстрапирамидными расстройствами, судорогами), лактат-ацидозом и характерными нейрорадиологическими изменениями при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга [3].

Тип наследования генетически гетерогенных форм заболевания различен: аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный, митохондриальный [4].

Фенотипические проявления заболевания связаны с дефектами генов, обозначенных как SURF-гены (surfeit-гены). Ген SURF1 картирован на хромосоме 9q34 в кластере 6. Продукт гена SURF1 – MITPROT-белок (mitochondrianprotein), состоит из 300 аминокислот.

кислот и встроен во внутреннюю мембрану митохондрии. Он играет решающую роль в сборке комплекса цитохромоксидазы (СОХ). Указанный энзимный комплекс состоит из 13 субъединиц, из которых 3 (самые крупные) кодируются митохондриальной ДНК, а 10 – ядерной ДНК. Все мутации в гене SURF1 приводят к биосинтезу укороченного белка и повреждениям СОХ-комплекса. Это приводит к снижению активности комплекса дыхательной цепи, что обуславливает нарушение транспорта электронов [4].

Описано около 40 различных типов мутаций, ведущих к синдрому Ли. К самым распространенным мутациям относятся 312-321del311-312insAT. Она обнаружена в 70% мутантных аллелей у пациентов из Западной Европы. Вариант 845delCT более характерен для пациентов из Восточной Европы [5, 6].

При проведении биохимических исследований у большинства пациентов с СЛ наблюдается повышение концентрации лактата в крови и спинномозговой жидкости, повышение соотношения лактат/пируват. Это является следствием нарушения окислительно-восстановительного статуса цитоплазмы. Часто наблюдается «парадоксальная гиперкетонемия» – повышение уровня кетоновых тел после пищевой нагрузки и высокое соотношение 3-гидроксibuтират/ацетоацетат в крови. Основной биохимический признак – лактатацидоз с повышенным уровнем молочной и пировиноградной кислот в крови и ликворе. Имеют место органическая ацидурия, снижение содержания карнитина. При проведении анализа органических кислот мочи может наблюдаться повышенная экскреция органических кислот, участвующих в цикле Кребса.

Дебют заболевания приходится на первые годы жизни. В редких случаях основные неврологические нарушения проявляются в подростковом периоде [7]. Чаще неврологические расстройства при СЛ появляются постепенно, реже – остро. Развитию могут предшествовать интеркуррентные инфекции, протекающие с фебрильной температурой, вакцинация или хирургические вмешательства. При манифестации заболевания на 1-м году жизни происходит утрата ранее приобретенных психомоторных навыков, развивается диффузная мышечная гипотония, появляются слабость при сосании, нарушения глотания,

отказ от еды, необъяснимые рвоты, повышенная возбудимость или сонливость, беспричинный крик, эпилептические судороги, преимущественно миоклонического характера.

При начале заболевания на 2-м году жизни ведущими синдромами являются задержка двигательного развития, мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия), больные дети начинают постепенно утрачивать ранее приобретенные навыки. В последующем присоединяются генерализованные эпилептические приступы, часто развиваются дыхательные расстройства (эпизоды гиперили апноэ, особенно во время инфекционных заболеваний стридорозное дыхание), наружная офтальмоплегия, спонтанный нистагм, бульбарный синдром и экстрапирамидные расстройства в виде дистонии и хореоформных гиперкинезов. При подостром течении у детей наблюдается задержка психомоторного развития, такие пациенты часто наблюдаются у неврологов с диагнозом «детский церебральный паралич». В ряде случаев в патологический процесс вовлекается преимущественно периферическая нервная система, при этом наблюдаются диффузная мышечная гипотония, арефлексия, атрофия мышц и снижение скорости проведения по периферическим нервам. При дебюте заболевания в старшем и подростковом возрасте, отмечаются экстрапирамидно-мозжечковые расстройства, в дальнейшем присоединяются пирамидные нарушения, судороги [3, 4].

Течение СЛ неуклонно прогрессирующее, в некоторых случаях заболевание протекает волнообразно, эпизоды ухудшения состояния совпадают с течением инфекционных заболеваний. Реже заболевание протекает по типу острой энцефалопатии. Более характерно хроническое или подострое течение, которое приводит к летальному исходу через несколько лет после начала заболевания. При быстром течении (несколько недель) смерть наступает в результате паралича дыхательного центра [5–7].

При МРТ головного мозга выявляют билатеральные, симметричные изменения в области таламуса, моста, продолговатого мозга, базальных ганглиев и спинного мозга в виде повышения интенсивности сигнала. Преимущественное поражение базальных ганглиев объясняют повышенной чувствительностью

этих структур к гипоксии. У некоторых пациентов могут наблюдаться очаги поражения белого вещества полушарий головного мозга с формированием кист. При электроэнцефалографии регистрируют снижение скорости проведения по периферическим нервам, свидетельствующее о демиелинизации [1, 2].

В данной статье приведены клинические наблюдения 2 случаев летального синдрома Ли, манифестировавших задержкой темпа физического и психомоторного развития, нарастанием мозжечковой недостаточности, наружной офтальмоплегии в результате симметричного поражения ствола головного мозга вызванного мутацией в гене SURF1. Относительная редкость митохондриопатий в клинической практике и малая известность этой нозологической группы в целом, а также типичная клиническая манифестация синдрома в представленных наблюдениях представляют интерес для широкого круга невропатологов, педиатров и медицинских генетиков.

Приводим клинические наблюдения детей с синдромом Ли.

Первое наблюдение. Девочка Е. 2006 года рождения, от III беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в 11–12 недель беременности, хронической ФПН в 36 недель, herpeslabialis в последнем триместре беременности. Роды II срочные, без особенностей, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Маловесная к сроку гестации, вес при рождении 2750 г. Выписана из роддома на 7-е сутки. Голову удерживает с 3-х месяцев, сидит с 8-ми месяцев, не ходит. До болезни охотно ползала, стояла, переступала у опоры. В физическом развитии стала отставать с 6 месяцев, в двигательном – с 1 года. На первом году жизни обследовалась в гастроэнтерологическом отделении, установлен диагноз: «Целиакия. Гипостатура». Осмотрена генетиком в Республиканском медико-генетическом центре – генетической патологии на момент осмотра не выявлено. В возрасте 1 года выявлено повышение уровня кортизола в 1,5 раза. Старший сибс пробанда (брат), от первого брака матери, здоров и его психофизическое развитие соответствует возрасту. Родители ребенка здоровы. Двоюродный дядя отца болел рассеянным склерозом (заболел в 27 лет, умер через 5 лет от начала заболевания).

Манифестация настоящего заболевания в возрасте 1,5 лет, с жалоб на отсутствие опоры на правую ножку, шаткость в положении сидя и стоя, нарушение координации в руках. Вышеизложенные жалобы появились через 2 недели, после перенесенной ОРВИ, с тенденцией к нарастанию в течение последующей недели, по поводу чего ребенок поступил в стационар. Состояние при поступлении средней степени тяжести. В сознании, контакту доступна, сопротивляется осмотру. Обращенную речь понимает, выполняет простые инструкции. Сидит самостоятельно неуверенно, не ходит. В вертикальном положении тела, при поддержке, отсутствует опора на правую ножку. Со стороны черепных нервов: выявляется крупноразмашистый горизонтальный и вертикальный нистагм с ротаторным компонентом, усиливающийся в крайних отведениях глазных яблок; легкое ограничение подвижности глазных яблок кнаружи, 2-сторонний экзофтальм. Мышечный тонус диффузно снижен. Глубокие рефлексы оживлены, без убедительной разницы. Вызываются патологические рефлексы – Якобсона–Ласка и Бабинского справа. В позе Ромберга не стоит. Предметы берет неуверенно. Интенционный тремор в руках и ногах. Менингеальные симптомы отрицательные.

В анализе ликвора: цитоз 6/3, белок 0,55 г/л. В протеинограмме – гипогаммаглобулинемия (7,31% при норме – 13–22%). В общем анализе крови – анемия легкой степени тяжести (Hb – 112 г/л).

На МРТ головного мозга было выявлено воспалительное поражение с локализацией в области таламуса, базальных ганглиев, в стволе головного мозга с 2-х сторон, где обнаружены очаги повышенного сигнала в режиме T2 и сниженного в режиме T1 с достаточно четкими неровными контурами вытянутой формы. Повторное МРТ головного мозга через 2 недели без существенной динамики.

На основании полученных данных установлен клинический диагноз «Острый вирусный энцефалит неуточненной этиологии. Минимальная церебральная дисфункция с атоически-астатическим синдромом, задержкой моторного развития. Гипостатура. Демиелинизирующее заболевание головного мозга?». На фоне проведенного лечения – антибактериальная терапия, противогрибковые, противовирусные препараты, глюкокортикостероиды,

нейротропные препараты, метаболическая терапия, диуретики, кардиометаболические и сосудистые препараты, иммуномодулирующие средства, муколитики, ферменты, эубиотики отмечена положительная динамика: выросла эмоциональная активность, стала увереннее сидеть, ползать, стоять у опоры, переступать, менее выражены нистагм и атаксия в положении стоя (при поддержке).

Учитывая наличие у ребенка дизрафического статуса, гипертрихоза, гипостатуры, задержки физического и моторного развития, отягощенной наследственности по рассеянному склерозу, постепенно нарастающей неврологической симптоматики и картины МРТ головного мозга, направлен на консультацию в Республиканский медико-генетический центр, с целью исключения дебюта наследственного демиелинизирующего заболевания головного мозга, где был заподозрен синдром Корнелии де Ланге. С целью уточнения диагноза, в медико-генетическом научном центре Российской академии медицинских наук, в лаборатории наследственных болезней обмена веществ проведена ДНК-диагностика, выявившая частые мутации в гене SURF1, на основании чего выставлен заключительный диагноз: Подострый некротизирующий энцефаломиелит (синдром Ли) – наследственная митохондриальная патология.

Спустя 3 месяца девочка поступила повторно в клинику в связи с ухудшением в неврологическом статусе – начала утрачивать приобретенные ранее навыки, и в соматическом – снижение массы тела, слабость, субфебрилитет. Состояние при поступлении средней степени тяжести. На фоне сохраненного сознания и эмоциональной вялости отмечались выраженная статическая и динамическая атаксия, мышечная диффузная гипотония, глазодвигательные нарушения. Рентгенологически выявлена острая двусторонняя очаговая пневмония. Выписана из неврологического отделения через месяц без существенной положительной динамики в неврологическом статусе, под динамическое наблюдение участкового педиатра и невролога.

Следующая госпитализация ребенка через 4,5 месяца в реанимационное отделение с жалобами на одышку, приступы задержки дыхания, тремор, цианоз носогубного треугольника, отказ от еды, регресс приобретенных ра-

нее навыков, повышение температуры.

При поступлении отмечается отрицательная динамика в неврологическом статусе: регресс психических функций, не сидит, не стоит, голову не удерживает, спонтанный крупноразмашистый нистагм, наружная офтальмоплегия, выраженная мышечная гипотония, атаксия, тремор в конечностях, дыхательные нарушения по типу диспноэ. Рентгенологически выявлена картина острой двухсторонней очаговой пневмонии. За время пребывания в отделении реанимации проведено следующее лечение: антибактериальная терапия, нейротропные препараты, метаболическая терапия, диуретики, кардиометаболические и сосудистые препараты, муколитики, ферменты, эубиотики. Девочка получала также питание по 300 мл искусственной питательной смеси 4 раза в сутки через зонд. Через 6 дней после поступления, несмотря на проводимое лечение, зарегистрирована смерть больной вследствие рекуррентной легочной инфекции и остановки дыхания.

Патологоанатомический диагноз: «Болезнь Ли, множественные симметричные глиальные рубцы, множественные мелкие кисты с зернистыми шарами, отек и участки колликационного некроза, дистрофия глиальных клеток и множественные клетки-тени головного мозга».

Второе наблюдение. Мальчик М. 2012 года рождения поступил в неврологическое отделение Гродненской областной детской клинической больницы в возрасте 1 год 5 месяцев с жалобами матери на отказ от еды, слабость, вялость, отсутствие прибавки в весе, задержку в моторном и речевом развитии.

Со слов мамы, ухудшение в состоянии наступило в конце первого года жизни, когда появились мышечная слабость, практически полный отказ от еды, утрата навыков ходьбы. До момента госпитализации наблюдался у невролога с диагнозом «Синдром мышечной гипотонии, задержка моторного и речевого развития».

Ребенок от I беременности, протекавшей без особенностей, I родов в сроке 40 недель с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Масса при рождении 3300 г, длина тела – 52 см, окружность головы – 34 см. Выписан из роддома на 5 сутки без указания на патологию. Голову держит с 2-х месяцев, сидит с 7 меся-

цев, ходит с поддержкой с 1 года 3 месяцев. Не привит (отказ родителей). До 6 месяцев в массе тела прибывал удовлетворительно. После 6-го месяца жизни постепенно ухудшался аппетит, прибавка массы тела составляла 200–300 г в месяц. Масса тела на момент госпитализации 7700, длина тела – 76 см.

Фенотип без грубых аномалий и дисморфий (отмечены долихоцефалия, эпикант). Телосложение пропорциональное. Истончен подкожно-жировой слой, тургор ткани снижен. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

Неврологический статус: состояние ребенка тяжелое. В сознании, вялый, плаксивый. На окружающих реакция снижена. Окружность головы – 46 см. Большой родничок 1,5х1,5 см, ниже уровня костных краев. Сидит с поддержкой, ползает, с трудом встает у опоры. Черепные нервы: зрачки D=S, ограничена подвижность глазных яблок кнаружи, горизонтальный нистагм, голос ясный, глотает. Мышечный тонус низкий, мышцы дряблые на ощупь. Сухожильные рефлексы D=S живые. Патологических стопных знаков нет. Менингеальные симптомы не вызываются. В положении сидя выраженный кифоз. Переступает с поддержкой за обе руки с атаксией.

При обследовании в общем анализе крови отмечалась анемия легкой степени (Hb – 102 г/л). В биохимическом анализе крови – снижение уровня сывороточного железа (6,3 мкмоль/л). Анализ мочи, ликвора без патологии. В копрограмме – непереваренная клетчатка +, крахмал ++. На R-грамме грудной клетки: расширение границ сердца за счет левого желудочка. ЭКГ – снижение вольтажа. УЗИ головного мозга, органов брюшной полости, сердца и почек в пределах возрастной нормы. Фиброгастродуоденоскопия без патологии. Кислотно-основное состояние: увеличение лактата в диапазоне: 3,7–5,4 ммоль/л.

На основании клинической картины, неврологического статуса, повышения уровня лактата был выставлен предварительный диагноз: «Дегенеративное заболевание центральной нервной системы. Митохондриальная энцефалопатия? Задержка в психомоторном развитии. Белково-энергетическая недостаточность III степени».

Для уточнения диагноза выполнена МРТ головного мозга, где в стволе мозга на уровне

ножек мозжечка, продолговатого мозга, моста и ножек мозга обнаружены практически симметрично расположенные, участки измененного сигнала в виде округло-овальных зон 5–8 мм повышения сигнала в режиме T2 и FLAIR, сниженного в режиме T1. В режиме DW сигнал от этих зон повышен. Повышен также сигнал от дорзальных отделов мозолистого тела на уровне валика и покрова.

Консультирован врачом-генетиком. Выполнены следующие исследования: кариотип (№ 1712/13) – 46,XY (нормальный мужской набор хромосом), селективный скрининг – в пределах нормы. ТанDEMная масс-спектрометрия сухих пятен крови – неспецифические изменения профиля аминокислот и ацилкарнитинот. Активность лизосомных ферментов – диагностически значимых изменений не выявлено. Исключены болезнь Гоше, GM1-ганглиозидоз, альфа-маннозидоз, бета-маннозидоз, фукозидоз, болезнь Зандгоффа, болезнь Тея-Сакса, болезнь Шильдера, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Краббе, болезнь Вольмана, нейрональный цероидлипофусциноз I и II. Молекулярно-генетическая диагностика спинальной мышечной атрофии – делеции экзона 7 гена SMN1 не выявлено. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Ли – выявлено гетерозиготное носительство мутации 845delCT гена SURF1. Генотип 845delCT/N.

На основании данных анамнеза, клинических данных и результатов проведенного дополнительного обследования установлен диагноз «Синдром Ли (подострый некротизирующий энцефаломиелит). Аутосомно-рецессивный тип наследования. Риск для sibсов высокий (25%)».

За время лечения (нейротропные препараты, метаболическая терапия, кардиометаболические и сосудистые препараты, ферменты) отмечалась некоторая положительная динамика: незначительно выросла двигательная активность, улучшился эмоциональный фон. Выписан домой по месту жительства. Рекомендовано: симптоматическая терапия, динамическое наблюдение, контрольный осмотр у врача-генетика через 1 год, медико-генетическое консультирование семьи при планировании деторождения.

В возрасте 1 года 10 месяцев родители обратились в приемное отделение по месту жи-

тельства с жалобами на вялость ребенка, шумное дыхание, эпизод остановки дыхания, отказ от еды, рвоту, пенное отделяемое изо рта. Через 4 дня после поступления на фоне прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности наступил летальный исход. На аутопсии выявлены множественные фокусы полного и неполного колликативного некроза нервной ткани продолговатого мозга и моста, ножек мозжечка, мозолистого тела.

Семья прошла медико-генетическое консультирование. После биопсии ворсин хориона было дважды выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям в сроке 12 недель. В обоих случаях пренатально диагностирован подострый некротизирующий энцефаломиелит (синдром Ли).

Заключение

Рассматривая приведенные наблюдения, можно отметить, что сочетание в клинической картине прогрессирующего течения заболевания в виде утраты приобретенных ранее навыков, мышечной гипотонии с нарушением витальных функций, началом в конце первого года жизни, лактат-ацидоза, характерной МРТ картины в виде симметричности поражения в области базальных ганглиев и ствола головного мозга послужили основанием заподозрить наследственное демиелинизирующее заболевание головного мозга и направить на проведение молекулярно-генетического скрининга, в результате чего были обнаружены мутаций в гене SURF1, характерные для наследственной митохондриальной патологии, на основании чего выставлен прижизненный диагноз: «Подострая некротизирующая энцефаломиопатия (синдром Ли)».

Для митохондриопатий, вызванных мутациями мтДНК, характерен полиморфизм клинических проявлений. Однако в данных случаях удалось проследить взаимосвязь специфического комплекса симптомов с характером специфического генетического дефекта.

Все это предполагает специфичность экспрессии тех или иных мутаций в патогенезе митохондриопатий, объясняя прогностическую ценность и важность генетической диагностики.

При дифференциальной диагностике необходимо учитывать широкий спектр патологических состояний, нервно-мышечные заболевания, миастению, болезни обмена жирных кислот, органические ацидемии, кардиомиопатии, аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа, сахарный диабет не митохондриального происхождения, последствия перинатального поражения нервной системы и др.

Тщательный сбор анамнеза, оценка неврологической картины болезни и данных лабораторно-инструментальных методов исследования позволили сузить диагностический поиск и направить пациентов для обследования генетиком, подтверждения предполагаемого диагноза и пренатальной диагностики.

Литература

1. Болезнь Лея, обусловленная мутацией гена SURF1: диагностика и подходы к терапевтической коррекции / Е. А. Николаева [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 2. – С. 27–31.
2. Синдром Ли, обусловленный мутациями в гене SURF1: клинические и молекулярно-генетические особенности / П. Г. Цыганкова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 1. – С. 25–32.
3. Подострая некротизирующая энцефаломиопатия / С. В. Михайлова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 58–63.
4. Краснополянская, К. Д. Наследственные болезни обмена веществ : справоч. пособие для врачей / К. Д. Краснополянская. – Москва, 2005. – 364 с.
5. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей : рук. для врачей / под ред. П. А. Темина, Л. З. Казанцевой. – Москва : Медицина, 2001. – 432 с.
6. Феничел, Дж. М. Педиатрическая неврология. Основы клинической диагностики : пер. с англ. / Дж. М. Феничел. – Москва : Медицина, 2004. – 640 с.
7. Mutant NDUFS3 subunit of mitochondrial complex I causes Leigh syndrome / P. Benit [et al.] // J. Med. Genet. – 2004 Jan. – Vol. 41, N 1. – С. 14–17.

Поступила 29.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Nikolaeva EA, Yablonskaya MI, Barsukova PG, Zakharova EYu, Novikova IM, Novikov PV. Bolezn' Lea, obuslovlennaya mutatsiei gena SURF1: diagnostika i podkhody k terapevticheskoi korrektsii [Illness Lea caused by SURF1 gene mutation: diagnostics and approaches to therapeutic correction]. Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii. 2006;51(2):27-31.
2. Tsygankova PG, Mikhaylova SV, Zakharova EYu, Pichkur NA, Il'ina ES, Nikolaeva EA, Rudenskaya GE, Dadali EL, Kolpakchi LM, Fedonyuk ID, Matyushchenko GN. Sindrom Li, obuslovlennyy mutatsiyami v gene SURF1: klinicheskie i molekuliarno-geneticheskie osobennosti [Li's syndrome caused by mutations in SURF1 gene: clinical and molecular and genetic features]. Zhurn Nevrologii i Psikhatrii im SS Korsakova. 2010;110(1):25-32.
3. Mikhaylova SV, Zakharova EYu, Kharlamov DA, Il'ina ES, Sukhorukov VS, Balina EA, Luzin AV, Tsygankova PG. Podostriaya nekrotiziruiushchaya entsefalomiyopatiya [Subacute necrotizing entsefalomiyopatiya]. Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii. 2009;54(6):58-63.
4. Krasnopolskaya KD. Nasledstvennye bolezni obmena veshchestv [Hereditary diseases of a metabolism]: spravochnik dlia vrachei. Moscow, RF; 2005. 364 p.
5. Temin PA, Kazantseva LZ, red. Nasledstvennye narusheniya nervno-psikhicheskogo razvitiya detei [Hereditary disturbances of psychological development of children]: ruk dlia vrachei. Moscow, RF: Meditsina; 2001. 432 p.
6. Fenichel DzhM. Pediatricheskaya nevrologiya. Osnovy klinicheskoi diagnostiki [Pediatric neurology. Bases of clinical diagnostics]: per s angl. Moscow, RF: Meditsina; 2004. 640 p.
7. Bénit P, Slama A, Cartault F, Giurgea I, Chretien D, Lebon S, Marsac C, Munnich A, Rötig A, Rustin P. Mutant NDUFS3 subunit of mitochondrial complex I causes Leigh syndrome. J Med Genet. 2004 Jan;41(1):14-7.

Received 29.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Онегин Е.В. – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Бердовская А.Н. – к.м.н., доцент 2-й кафедры детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Домаренко Т.Н. – заведующий неврологическим отделением УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»;

Данилова Г.С. – врач-невролог УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»;

Мотюк И.Н. – врач-генетик отделения медико-генетической диагностики УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Гродно, ул. Горького, 80, УО «Гродненский государственный медицинский университет», 2-я кафедра детских болезней. E-mail: annik0312@gmail.com – Бердовская Анна Николаевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ПРЕПАРАТЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

МОИСЕЕВА А.М.*, МОИСЕЕВ Д.В.*, ВЕРЕМЧУК О.А.*, ЛУКАШОВ Р.И.*, СЮХИН Д.А.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

**ООО «Интелликс-М», г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 85-92.

MEDICINES OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE REPUBLIC OF BELARUS

MOISEYEVA A.M.*, MOISEYEV D.V.*, VEREMCHUK O.A.*, LUKASHOV R.I.*, SYUKHIN D.A.**

*Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

**Limited Liability Company «Intellix-M», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):85-92.

Резюме.

Изучены ассортимент и динамика продаж лекарственных средств (ЛС) на основе моноклональных антител (МАТ) на фармацевтическом рынке Республики Беларусь в 2008-2015 гг., проведена его структуризация, на основании которой выделены препараты, наиболее востребованные в клинике. Объем продаж за указанный период составил около 125,4 млн. долларов США; 90,1% от этой суммы составили продажи противоопухолевых препаратов МАТ, 6,8% – препаратов МАТ, используемых для предупреждения отторжения трансплантата, 3,0% – препаратов МАТ, применяющихся для лечения аутоиммунных заболеваний. В Республике Беларусь зарегистрированы 26 лекарственных средств на основе МАТ. 18 из них были представлены на фармацевтическом рынке республики в период с 2008 по 2015 гг. Все препараты МАТ, представленные на фармацевтическом рынке Беларуси, импортные. Наибольшие объемы продаж имеют препараты для лечения онкологических заболеваний – «Герцептин» (45,7% в денежном и 34,3% в натуральном выражении), «Мабтера» (27,3% и 30,6%, соответственно), «Авастин» (15,3% и 19,3%, соответственно). Средняя цена препарата составляла 1342,45 доллара США за упаковку. К концу 2014 г. продажи препаратов МАТ в денежном выражении выросли в 2,8 раза, в натуральном – в 3,2 раза по сравнению с 2008 г. Таким образом, высокотехнологичные препараты на основе МАТ являются перспективным сегментом фармацевтического рынка. Собственное производство фармацевтических субстанций МАТ позволит существенно снизить стоимость ЛС и применять их для лечения широкого круга больных.

Ключевые слова: моноклональные антитела, иммунотерапия, лекарственное средство.

Abstract.

The assortment and dynamics of the sales of medicines on the basis of monoclonal antibodies (MAB) present on the pharmaceutical market of the Republic of Belarus in 2008 – 2015 years were studied, the most demanded in the clinic medicines were determined. Sales over the indicated period equaled about 125,4 millions USD; 90,1% of this amount made up the sales of anticancer MAB medicines, 6,8% – MAB medicines for prevention of graft rejection, 3,0% – MAB medicines for the treatment of autoimmune diseases. In the Republic of Belarus 26 medicines on the basis of MAB are registered. 18 of them were presented at the pharmaceutical market of the republic in 2008 – 2015 years. All MAB medicines, introduced to the pharmaceutical market of Belarus, are imported. The highest volumes of sales belong to anticancer medicines «Herceptin» (45,7% in money terms and 34,3% in the number of packages), «Mabthera» (27,3% and 30,6%, respectively), «Avastin» (15,3% and 19,3%, respectively). The average price of medicinal preparations was 1342,45 USD per pack. By the end of 2014 year sales of MAB preparations had increased 2,8 times in money terms, 3,2 times in the number of packages compared with 2008 year. Thus high-tech medicines on the basis of MAB are a promising segment of the pharmaceutical market. Local production of MAB

pharmaceutical substances will allow to significantly reduce the cost of medicines and to use them for the treatment of a wide range of patients.

Key words: monoclonal antibodies, immunotherapy, medicine.

Одним из основных достижений биотехнологии в области медицины является создание новых высокоэффективных лекарственных средств с использованием методов генной инженерии. Это в полной мере касается лекарственных средств, разработанных на основе генно-инженерных моноклональных антител. Моноклональные антитела – это антитела (АТ) строго заданной специфичности, которые синтезируются одним клоном, т. е. отдельной линией лимфоидных клеток.

Моноклональные антитела получают путем слияния В-лимфоцита, вырабатывающего АТ заданной специфичности, и опухолевой клетки лимфоидной ткани – плазмцитомы, обеспечивающей непрерывный рост образующегося гибрида. Слившиеся гибридомные клетки могут бесконечно размножаться и синтезировать моноклональные антитела в неограниченном количестве.

Для снижения чужеродности МАТ используют молекулярно-генетическую технологию, которая позволяет приблизить структуру МАТ к структуре иммуноглобулина человека. На основе данной технологии разработаны химерные и гуманизированные МАТ [1]. В химерных МАТ переменные домены тяжелых и легких цепей иммуноглобулина человека замещены соответствующими доменами иммуноглобулина мыши или крысы, которые и определяют требуемую антигенную специфичность АТ. В гуманизированных МАТ участки, определяющие комплементарное связывание антигена, имеют мышинное (или другое) происхождение и встроены в переменный домен иммуноглобулина человека [2].

Моноклональные антитела сегодня используются в терапии онкологических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, воспалительных реакций различного генеза, системного склероза, идиопатического фиброза легких, гепатита В, СПИДа, ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки, аллергических реакций, мышечной дистрофии, болезни Альцгеймера, бронхиальной астмы, сахарного диабета и других заболеваний [3, 4, 5]. Препараты, из-

готовленные на основе моноклональных антител, относятся к новейшим в современной медицине. С середины 90-х годов до сегодняшнего дня FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и ЕМА (European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств) одобрено более 30 лекарственных средств на основе МАТ. Сейчас большинство фармацевтических компаний работают над созданием новых лекарственных средств на основе моноклональных антител. На этапе разработки в мире находится около 300 ЛС на основе МАТ [6, 7].

Объем продаж лекарственных препаратов МАТ оценивается более чем в 30 млрд долларов и является одним из самых быстрорастущих на мировом фармацевтическом рынке, что выводит МАТ в пятерку мировых лидеров продаж. Таким образом, препараты на базе МАТ – это наиболее дорогостоящий, высокотехнологичный и перспективный сегмент фармацевтического рынка [8].

Целью настоящего исследования являлось изучение и структуризация ассортимента лекарственных средств на основе моноклональных антител на фармацевтическом рынке Республики Беларусь, а также изучение и оценка спроса на данные средства и структуры продаж. Анализ проводился на основе данных продаж в Республике Беларусь за 8 лет (январь 2008 г. – ноябрь 2015 г.). Объем продаж за указанный период составил около 125,4 млн. долларов США, что соответствовало примерно 2% от объема всего фармацевтического рынка Беларуси. При этом доля розничных продаж не превышала 3,8% от общего объема (4,8 млн долларов США), объем госпитального рынка составил 120,4 млн долларов США (96,2%). Количество проданных средств превышало 90 тыс. единиц упаковок, средняя цена препарата составляла 1342,45 доллара США за упаковку. К концу 2014 г. продажи препаратов МАТ в денежном выражении выросли в 2,8 раза, в натуральном – в 3,2 раза по сравнению с 2008 г. (рис. 1).



Рисунок 1 – Динамика продаж лекарственных средств на основе моноклональных антител на фармацевтическом рынке Республики Беларусь в 2008-2015 гг.

В Республике Беларусь на сегодняшний день зарегистрированы 26 лекарственных средств на основе МАТ [9]. 18 из них были

представлены на фармацевтическом рынке республики в период с 2008 по 2015 гг. (табл. 1-4).

Таблица 1 – Препараты МАТ, используемые при лечении онкологических заболеваний

Препарат	Активное вещество	Формы выпуска и производитель	Показания к применению
Авастин (бевацизумаб)	Гуманизированные МАТ к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 400 мг/16 мл №1, 100 мг/4 мл №1, «F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария), «Genentech Inc» (США)	Метастатический колоректальный рак, рак молочной железы, рак легкого, почечно-клеточный рак
Герцептин (трастузумаб)	Гуманизированные МАТ (IgG1) к внеклеточному домену рецептора эпидермального ростового фактора человека 2 типа (HER-2) на опухолевых клетках	Порошок для приготовления раствора для инъекций 440 мг №1, 150 мг №1, «F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария)	Рак молочной железы, яичника, предстательной железы, желудка, легких с гиперэкспрессией HER-2 на опухолевых клетках
Мабтера (ритуксимаб)	Химерные МАТ к рецептору CD20 на пре-B- и B-лимфоцитах	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/50 мл №1, 100 мг/10 мл №2, «F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария), «Genentech Inc» (США)	B-клеточные CD20-положительные неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз
Перьета (пертузумаб)	Гуманизированные МАТ (IgG1) к внеклеточному домену рецептора эпидермального ростового фактора человека 2 типа (HER-2) на опухолевых клетках	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 420 мг/14 мл №1, «Roche Diagnostics GmbH» (Германия)	Рак молочной железы
Эрбитукс (цетуксимаб)	Химерные МАТ (IgG1) к рецептору эпидермального фактора роста (РЭФР)	Раствор для инфузий 100 мг/50 мл №1, «Merck Serono» (Германия)	Метастатический колоректальный рак, рак головы и шеи

Таблица 2 – Препараты МАТ, используемые в трансплантологии

Препарат	Активное вещество	Формы выпуска и производитель	Показания к применению
Симулект (базилексимаб)	Химерные МАТ (IgG1k) к α -цепи рецептора интерлейкина-2 (CD25)	Порошок для приготовления раствора для инъекций 20 мг №1, «Novartis Pharma Stein AG» (Швейцария)	Профилактика отторжения после трансплантации почки

Таблица 3 – Препараты МАТ, используемые при лечении аутоиммунных заболеваний

Препарат	Активное вещество	Формы выпуска и производитель	Показания к применению
Актемра (тосилизумаб)	Гуманизированные МАТ (IgG1) к рецептору интерлейкина-6	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 80 мг/4 мл №1, 200 мг/10 мл №1, «F.Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария)	Ревматоидный артрит (РА)
Ремикейд (инфликсимаб)	Химерные МАТ (IgG1) к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α) человека	Порошок для приготовления раствора для инфузий 100 мг №1, «Schering-Plough Central East AG» (Швейцария)	РА, болезнь Крона, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз
Фламмегис (инфликсимаб)	Химерные МАТ к ФНО α человека	Порошок для приготовления раствора для инфузий 100 мг №1, «Mustafa Nevzat Ilac Sanayii A.S.» (Турция)	РА, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит
Хумира (адалимумаб)	Гуманизированные МАТ (IgG1) к ФНО α человека	Раствор для инъекций 40 мг/0,8 мл №2, «Abbott Laboratories Ltd» (Великобритания)	РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона

Таблица 4 – Препараты МАТ, используемые при лечении инфекционных, аллергических и других заболеваний

Препарат	Активное вещество	Формы выпуска и производитель	Показания к применению
Луцентис (ранибизумаб)	Fab-фрагмент МАТ (IgG1k) человека к фактору роста А эндотелия сосудов (VEGF-A)	Раствор для инъекций 10 мг/мл 0,23 мл №1, «Novartis Pharma Stein AG» (Швейцария)	Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации
Ксолар (омализумаб)	Гуманизированные МАТ (IgG1k) к IgE человека, блокирующие связь с рецепторами Fc-R1	Порошок для приготовления раствора для инъекций 150 мг №1, «Novartis Pharma Stein AG» (Швейцария)	Персистирующая atopическая бронхиальная астма, сезонный аллергический ринит

Основным направлением терапевтического использования моноклональных антител является онкология, где используется более половины зарегистрированных препаратов МАТ (табл. 1).

Доля продаж противоопухолевых МАТ составляет подавляющую часть рынка: 90,1%

в денежном и 88,6% в натуральном выражении (рис. 2, 3).

Применение моноклональных антител является в настоящее время эффективной формой иммунотерапии онкологических заболеваний. Против различных опухолеассоциированных антигенов разработан целый ряд



Рисунок 2 – Продажи терапевтических групп препаратов МАТ в денежных величинах.

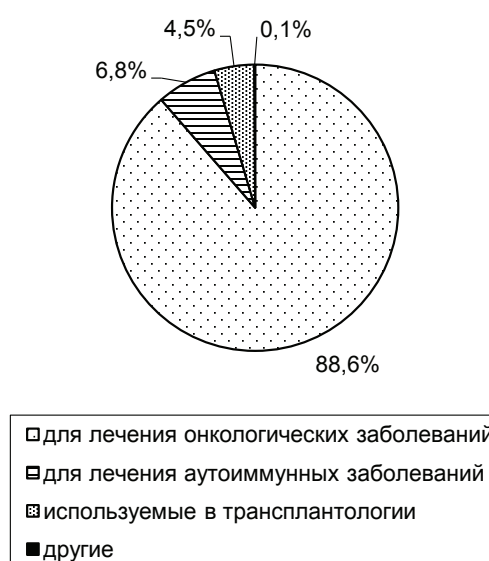


Рисунок 3 – Продажи терапевтических групп препаратов МАТ в натуральных величинах.

МАТ, которые благодаря высокой терапевтической активности и безопасности уже достаточно широко применяются в клинике [6]. Этот показатель будет возрастать и дальше, так как из 400 исследований, которые ведутся сейчас с МАТ, около 250 составляют исследования в области онкологии: у больных раком молочной железы, раком яичников, колоректальным раком, у пациентов с лимфомами и немелкоклеточным раком легкого [10].

На втором месте по уровню объема продаж находятся препараты МАТ, используемые для предупреждения отторжения трансплантата (табл. 2), в частности «Симулект» (6,8% в денежном и 4,5% в натуральном выражении). Принимая во внимание успехи отечественной трансплантологии, следует ожидать увеличения спроса на данную терапевтическую группу препаратов МАТ в клинике.

На третьем месте по объему продаж (3,0% и 6,8% соответственно) находятся препараты МАТ, применяющиеся для лечения аутоиммунных заболеваний (табл. 3). Раскрытие молекулярных основ иммунного распознавания, формирования активного иммунного ответа и толерантности, установление центральной роли в этих процессах Т-лимфоцитов позволяют направленно использовать целый ряд препаратов МАТ при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз, болезнь Крона и другие [1, 3, 4].

Сравнительно небольшой сегмент рынка занимают МАТ для терапии аллергических, хронических воспалительных и других заболеваний (по 0,1% в денежном и натуральном выражении), что обусловлено более поздним появлением их на рынке (2012 г.) и редким применением в клинической практике (табл. 4).

Все препараты МАТ, представленные на фармацевтическом рынке Беларуси, импортные. Среди основных стран-производителей препаратов на основе МАТ можно выделить США и Швейцарию [8]: наибольшие объемы продаж имеют препараты для лечения онкологических заболеваний (рис. 4, 5) – «Герцептин» (45,7 % в денежном и 34,3% в натуральном выражении), «Мабтера» (27,3% и 30,6%, соответственно), «Авастин» (15,3% и 19,3%, соответственно) – производства компаний «F. Hoffmann-La Roche Ltd» (Швейцария)/«Genentech Inc» (США). Они были разработаны одними из первых и получили широкое распространение в клинике, входя в основные схемы МАТ-терапии злокачественных новообразований [6].

В 2013 г. корпус по выпуску лекарственных средств на основе МАТ открыла российская биофармацевтическая компания «Биокад». Она стала первым в России и Восточной Европе коммерческим производителем препаратов МАТ [8]. Несмотря на высокий потенциал развития биотехнологии, Республика

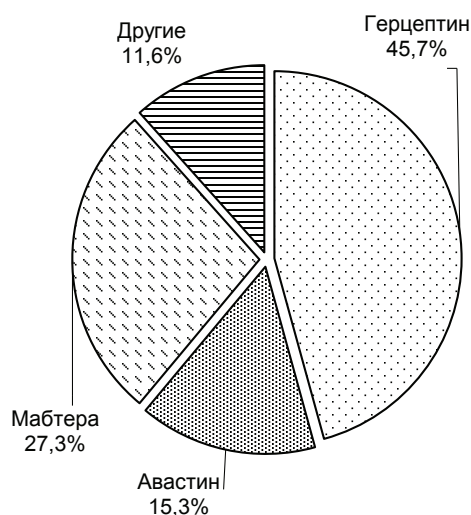


Рисунок 4 – Продажи препаратов МАТ в денежных величинах.

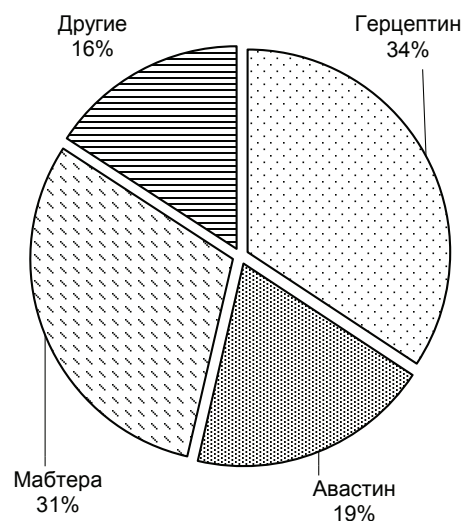


Рисунок 5 – Продажи препаратов МАТ в натуральных величинах.

Беларусь до сих пор не обладает собственным производством субстанций моноклональных антител. В 2015 г. В РБ был зарегистрирован первый отечественный препарат «Р-Маб», произведенный на основе субстанции ритуксимаб компании «Биокад» (Российская Федерация).

Лекарственные средства на основе МАТ были представлены на рынке исключительно в формах для инъекций и инфузий. Ограничения в выпуске лекарственных форм связаны с тем, что МАТ – крупные молекулы, неспособные к глубокому проникновению в ткани. Целый ряд биотехнологических и фармацевтических компаний сегодня работает над созданием технологий нового поколения, объединяющих в себе преимущества МАТ и низкомолекулярных препаратов. Более высокая стабильность таких антител допустит возможность их перорального, ингаляционного или местного применения [10].

Заключение

Сегодня интерес к разработке новых препаратов на основе моноклональных антител со стороны производителей очень высок. Обзор данных по продажам и финансированию производства биотехнологических препаратов в мире свидетельствует о настоящем сдвиге парадигмы от классических фармацевтических препаратов к моноклональным анти-

телам и сходным с ними биотехнологическим производным [11]. Общее количество препаратов, находящихся на стадии разработки в мире, исчисляется сотнями, причём реализация проектов обещает намного перекрыть производимые затраты. Перед современными учеными, исследующими моноклональные антитела, стоит множество актуальных задач. В частности, поиск решения проблемы иммуногенности препаратов МАТ, создание нового поколения ЛС для перорального и местного применения, разработка новых технологий, которые позволят выпускать новые препараты быстрее и по более низкой стоимости.

Моноклональные антитела в настоящее время являются наиболее ценным инструментом в арсенале таргетной терапии [1, 3, 6]. К сожалению, использование их в Беларуси сдерживается высокой стоимостью, только небольшая часть препаратов разрешена к клиническому применению в нашей стране. Отсутствие собственного производства и отечественных аналогов наиболее востребованных препаратов моноклональных антител не позволяет применять их для лечения широкого круга больных.

Стоит отметить, что в Беларуси имеются лаборатории должного уровня и специалисты, потенциально способные квалифицированно разработать практически любой продукт, в т.ч. фармацевтическую субстанцию, используя генно-инженерную технологию. Однако для

появления в обозримом будущем достаточно-го числа отечественных инновационных продуктов необходимо выполнение нескольких очевидных, на наш взгляд, условий.

1. Учитывая, что основная часть препаратов МАТ закупается из бюджетных средств, необходима государственная поддержка отечественных производителей на различных этапах создания (научные разработки, мульти-центровые рандомизированные клинические испытания, технология производства, регистра-ция) и вывода на рынок лекарственных средств.

2. Ориентация маркетинга производителей биотехнологических продуктов на реальные потребности здравоохранения, связанные с лечением наиболее распространенных и в то же время проблемных заболеваний, позволяющих охватить достаточно большой сегмент фармацевтического рынка.

3. Возможность копирования опыта ведущих зарубежных научных центров по созданию, доклиническим и клиническим исследованиям и использованию современных биотехнологических препаратов. Воспроизведение препаратов МАТ позволит существенно снизить их себестоимость по сравнению с разработкой новой молекулы. Снизят затраты на производство и современные технологии, которых просто не существовало на момент разработки оригинального препарата.

4. Профессиональная компетентность и заинтересованность практических врачей во внедрении современных лечебных технологий. Популяризация и пропаганда среди врачей современных методов диагностики и лечения па-

тологий, в том числе и с использованием препаратов МАТ.

Литература

1. Лекарственные препараты на основе генно-инженерных моноклональных антител / Ж. И. Авдеева [и др.] // Биопрепараты: профилактика, диагностика, лечение. – 2011. – № 2. – С. 14–19.
2. Ярилин, А. А. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
3. Breedveld, F. Therapeutic monoclonal antibodies / F. Breedveld // Lancet. – 2000 Feb. – Vol. 355, N 9205. – P. 735–740.
4. Markham, A. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis / A. Markham, H. M. Lamb // Drug. – 2000 Jun. – Vol. 59, N 6. – P. 1341–1359.
5. 5. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in firstline treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) / C. L. Vogel [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002 Feb. – Vol. 20, N 3. – P. 719–726.
6. Белозоров, А. П. Лекарственные препараты гумани-зированных антител / А. П. Белозоров // Провизор. – 2007. – № 20. – С. 30–34.
7. Ягудина, Р. И. Лекарственные средства на основе мо-ноклональных антител: прошлое настоящее и буду-щее / Р. И. Ягудина, А. В. Тихомирова // Новая аптека. Эффективное управление. – 2013. – № 12. – С. 51–55.
8. Цыбина, А. Атака моноклонов / А. Цыбина // Ком-мерсант.ru. Медицина. – 2013. – 3 окт. (№ 180). – С. 28.
9. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] // Центр экспертиз и испыта-ний в здравоохранении : [сайт]. – Минск, 2014. – Ре-жим доступа: <http://www.rceth.by/Refbank/>. – Дата до-ступа: 19.10.2014.
10. Никитин, Е. А. «Волшебные пули»: моноклональные антитела в онкологии / Е. А. Никитин, О. И. Глазкова // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 73–75.
11. Красильников, И. В. Перспективы развития рынка рекомбинантных препаратов / И. В. Красильников // Фармацевт. вестн. – 2005. – Май (№ 16). – С. 26.

Поступила 10.01.2016 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Volkova RA, Lapteva LK. Lekarstvennye preparaty na osnove genno-inzhenernykh monoklonal'nykh antitel [Medicinal preparations on the basis of genetically engineered monoclonal antibodies]. Biopreparaty: profilaktika, diagnostika, lechenie. 2011;(2):14-9.
2. Yarilin AA. Immunologiya [Immunology]: uchebnik. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.
3. Breedveld F. Therapeutic monoclonal antibodies. Lancet. 2000 Feb;355(9205):735-40.
4. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use

in the management of rheumatoid arthritis. Drugs. 2000 Jun;59(6):1341-59.

5. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M. Efficacy and safety of Trastuzumab as a single agent in firstline treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC). J Clin Oncol. 2002 Feb;20(3):719-26.
6. Belozorov AP. Lekarstvennye preparaty humanizirovannykh antitel [Medicinal preparations of the humanized antibodies]. Provizor. 2007;(2):30-4.
7. Yagudina RI, Tikhomirova AV. Lekarstvennye

- sredstva na osnove monoklonal'nykh antitel: proshloe nastoiashchee i budushchee [Medicines on the basis of monoclonal antibodies: last present and future]. Novaia apteka. Effektivnoe upravlenie. 2013;(12):51-5.
8. Tsybina A. Ataka monoklonov [Attack of monoclonal antibodies]. Kommersant.ru. Meditsina. 2013 Okt 3;(180):28.
 9. Reestr lekarstvennykh sredstv Respubliki Belarus' [Register of medicines of Republic of Belarus] [Elektronnyi resurs]. Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni: [sait]. Minsk, RB; 2014. Rezhim dostupa: <http://www.rceth.by/Refbank/>. Data dostupa: 19.10.2014.
 10. Nikitin EA, Glazkova OI. «Volshebnye puli»: monoklonal'nye antitela v onkologii [«Magic bullets»: monoclonal antibodies in an oncology]. Lechashchii vrach. 2007;(6):73-5.
 11. Krasilnikov IV. Perspektivy razvitiia rynka rekombinantnykh preparatov [Prospects of development of the market of recombinant drugs]. Farmatsevt Vestn. 2005 Май;(16):26.

Received 10.01.2016

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Моисеева А.М. – к.м.н, доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент, заведующий кафедрой стандартизации и контроля качества лекарственных средств с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Веремчук О.А. – ассистент кафедры стандартизации и контроля качества лекарственных средств с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лукашов Р.И. – ассистент кафедры стандартизации и контроля качества лекарственных средств с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Сюхин Д.А. – ведущий специалист ООО «Интелликс-М».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической микробиологии. E-mail: oam30@km.ru – Моисеева Алеся Михайловна.

© САВЕЛЬЕВА Н.Н., 2016

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ В ПОПУЛЯЦИОННОМ И СУБПОПУЛЯЦИОННОМ СОСТАВЕ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ЭКСПРЕССИИ TOLL-РЕЦЕПТОРОВ НА КЛЕТКАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ I-II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В СОЧЕТАНИИ С ПАРАЗИТАРНЫМИ ИНВАЗИЯМИ

САВЕЛЬЕВА Н.Н.

Харьковский национальный медицинский университет, г.Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 93-98.

THE CHARACTER OF CHANGES IN THE POPULATION AND SUBPOPULATION COMPOSITION OF THE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AND TOLL-RECEPTORS EXPRESSION ON THE CELLS OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS OF THE 1st-2nd DEGREE OF SEVERITY, ASSOCIATED WITH PARASITIC INVASIONS

SAVELYEVA N.N.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(1):93-98.

Резюме.

Целью работы явилось изучение характера изменений в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови и экспрессии TOLL-рецепторов на иммунокомпетентных клетках у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) I-II степени тяжести в сочетании с паразитарными инвазиями (энтеробиозом, токсокарозом, лямблиозом).

Иммунологические исследования были проведены у 540 больных с ХГП I-II ст. тяжести с паразитозами (основные группы). Группу сравнения составляли 90 больных ХГП I-II ст. тяжести без паразитозов, контрольную группу-30 человек без патологии пародонта и хронической патологии других органов и систем. Было установлено, что при I ст. тяжести пародонтита прослеживается тенденция к снижению числа CD3+ - и CD4+ - лимфоцитов, при II ст. тяжести наблюдается достоверное ($p<0,05$) снижение числа CD3+ - и CD4+ - клеток, а также у больных I-II ст. тяжести заболевания отмечается достоверное повышение числа CD95+ - клеток, повышение доли Th2-клеток и дисбаланс в соотношении Th1/Th2-клеток, снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов по сравнению с лицами контрольной группы. Изучение TOLL- рецепторов (TLR) показало, что у больных ХГП I ст. тяжести в сочетании с паразитозами, и в большей степени у больных ХГП II ст. тяжести в сочетании с паразитозами, снижено как число моноцитов периферической крови, экспрессирующих TLR-2 и TLR-4, так и плотность их экспрессии по сравнению с контрольной группой лиц и больными ХГП I-II ст. тяжести без паразитозов. При этом число Т-лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих TLR-2 и TLR-1, остается на уровне нормы. Выявленные особенности в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови и экспрессии TOLL-рецепторов указывают на то, что иммунный статус больных ХГП с паразитозами отличается от иммунного статуса больных ХГП без паразитозов, а выявленные особенности в иммунореагировании оказывают влияние на характер и тяжесть течения пародонтита.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, паразитозы, лимфоциты, Toll-рецепторы.

Abstract.

The aim of this research was to study the nature of changes in the population and subpopulation composition of the peripheral blood lymphocytes and TOLL-receptors expression on the immunocompetent cells in patients

with chronic generalized periodontitis (CGP) of the 1st-2nd degree of severity associated with parasitic invasions (enterobiasis, toxocariasis, giardiasis).

Immunological studies were conducted in 540 patients with CGP of the 1st-2nd degree of severity with parasitoses (main groups). The comparison group consisted of 90 CGP patients of the 1st-2nd degree of severity without parasitoses, the control group included 30 people without periodontal diseases and any chronic pathology of other organs and systems. It was found out that in periodontitis of the 1st severity degree, there was a tendency towards the reduction in the number of CD3+ - and CD4+ - lymphocytes, while in periodontitis of the 2nd severity degree we observed a significant ($p < 0,05$) decrease in the number of CD3+ - and CD4+ - cells and in patients with periodontitis of the 1st-2nd degree of severity there was a significant increase in the number of CD95+ - cells, increase of Th2-cells portion and imbalance in Th1/Th2-cells ratio, T-lymphocytes proliferative activity decrease, compared to the individuals from the control group. The investigation of TOLL-receptors (TLR) showed that in patients with CGP of the 1st severity degree associated with parasitoses, and mostly in patients with CGP of the 2nd severity degree associated with parasitoses, both the number of the peripheral blood monocytes, expressing TLR-2 and TLR-4, and density of their expression were reduced, compared to the control group and patients with CGP of the 1st-2nd degree of severity without parasitoses. The number of T-lymphocytes of the peripheral blood, expressing TLR-2 and TLR-1 remains within the norm.

The revealed peculiarities in the population and subpopulation composition of the peripheral blood lymphocytes and the TOLL-receptors expression indicate that the immune status of CGP patients with parasitoses differs from that of CGP patients without parasitoses, and the identified peculiarities in immunoreaction exert influence on the nature and severity of periodontitis.

Key words: chronic generalized periodontitis, parasitoses, lymphocytes, Toll-receptors.

Адекватная оценка состояния больного пародонтизом в современных условиях предполагает комплексное обследование, включающее в себя помимо традиционных клинических методов также иммунологические исследования, которые позволяют объективизировать состояние больного пародонтизом, прогнозировать течение болезни и анализировать эффективность лечебных мероприятий [1, 2]. Как известно, ведущую роль в регуляции иммунных процессов играют Т-лимфоциты [3-5]. Полноценное определение клеточно-опосредованного иммунитета возможно лишь при определении субпопуляций лимфоцитов.

Поэтому целью настоящей работы явилось изучение характера изменений в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови и экспрессии TOLL-рецепторов на иммунокомпетентных клетках у больных хроническим генерализованным пародонтизом в сочетании с паразитарными инвазиями (энтеробиозом, токсокарозом, лямблиозом).

Материал и методы

Иммунологические исследования были проведены у 62 больных с хроническим генерализованным пародонтизом I ст. тяжести и 60 больных с хроническим генерализованным пародонтизом II ст. тяжести, сочетающимся с

энтеробиозом, у 60 больных с ХГП I ст. тяжести и 70 больных со II ст. тяжести, сочетающимся с токсокарозом, и 48 больных ХГП I ст. тяжести 50 больных ХГП II степени тяжести, сочетающимся с лямблиозом (основные группы).

Группу сравнения составляли 60 больных ХГП I ст. тяжести и 30 больных ХГП II ст. тяжести без паразитарной инвазии. Контрольную группу составили 30 человек без патологии пародонта и хронической патологии других органов и систем, которые в период обследования считались практически здоровыми.

С целью исключения возрастной множественности патологии в исследованных группах (основной, сравнения, контрольной) включались лица в возрасте 20-40 лет. Критериями исключения являлись хронические заболевания внутренних органов, сердечно-сосудистая патология, хронические заболевания крови и эндокринной системы, аутоиммунная патология, аллергические заболевания.

Диагноз «хронический генерализованный пародонтит» выставлялся на основании рекомендации ВОЗ (1995), в соответствии с МКБ-10, верифицирован с учетом патогномических клинических проявлений заболевания и данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Диагноз «энтеробиоз, токсокароз и лямблиоз» больным с ХГП выставлялся на осно-

вании совокупности эпидемиологического и клинического анамнезов, клинико-лабораторных показателей и результатов копрологического и иммуноферментного анализа.

Программа иммунологических исследований включала исследование популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, изучение количества лимфоцитов и моноцитарно-макрофагальных клеток, несущих TOLL- рецепторы и плотность их экспрессии на отдельных клетках.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови изучали методом проточной лазерной цитометрии с использованием моноклональных антител разной специфичности на аппарате FACSC Calibur (США). О содержании Th1 и Th2 клеток судили по содержанию в цитоплазме лимфоцитов ИЛ-4 и ИНФ γ [6, 7].

Спонтанную и ФГА-индуцированную пролиферативную активность лимфоцитов изучали в культуре клеток *in vitro* [8].

Интенсивность пролиферации клеток оценивали морфологически, по проценту в культуре клеток бластных форм лимфоцитов.

Экспрессию на клетках TLR1, TLR2, TLR4-молекул изучали методом иммунофлюорисценции с использованием наборов соответствующих МКАТ (AbD Serotec, Великобритания и Alexis Biochemicals Сан Диего, США). Популяцию моноцитов, Т-лимфоцитов из общей популяции мононуклеаров выделяли с помощью комплемент-зависимой цито-токсической реакции [9]. Интенсивность флюорисценции отдельных клеток регистрировали на флюорисцентном спектрофотометре (Hitachi F-4010, Япония). Интенсивность свечения клетки выражали в относительных единицах (ОЕ.). Весь диапазон флюорисценции клеток делили на 3 равные части: 0,05–0,20 ОЕ – считали слабой, 0,21–0,40 ОЕ - средней, 0,41–0,60 ОЕ считали сильной. В каждом образце изучали по 200 клеток.

Статистическая обработка материалов производилась с использованием методов математической статистики для анализа полученных данных [10]. В частности, методы оценки, с помощью которых с определенной вероятностью сделаны выводы относительно параметрам распределения; для определения расхождения между средними значениями использовали параметрический t-критерий

Стьюдента и непараметрический – Т-критерий Вилкоксона. Проверка найденных расхождений проводилась на уровне значимости $p < 0,05$. Кроме того, статистическая обработка результатов была осуществлена с помощью Microsoft Excel 2007 и программы «MedStat», согласно рекомендаций к статистической обработке медико-биологических данных [11, 12].

Результаты и обсуждение

Изучение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных ХГП с паразитогами выявило при I ст. тяжести пародонтита тенденцию к снижению числа CD3+ - и CD4+ - лимфоцитов, при II ст. тяжести достоверное ($p < 0,05$) снижение числа CD3+ - и CD4+ - клеток, а также у больных I- II ст. тяжести заболевания достоверное повышение числа CD95+- клеток, повышение доли Th2-клеток и дисбаланс в соотношении Th1/ Th2-клеток, снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов (табл. 1, 2) по сравнению с лицами контрольной группы.

У больных ХГП I-II ст. тяжести заболевания без паразитозов достоверных отличий в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови по сравнению с лицами контрольной группы выявлено не было. У больных с ХГП II степени тяжести прослеживалась лишь тенденция к снижению содержания в периферической крови CD3+-клеток - и CD4+-клеток и снижению пролиферативной активности Т-лимфоцитов (табл. 1, 2).

Изучение TOLL- рецепторов (TLR) показало, что у больных ХГП I ст. тяжести в сочетании с паразитогами и в большей степени у больных ХГП II ст. тяжести в сочетании с паразитогами снижено число моноцитов периферической крови, экспрессирующих TLR-2 и TLR-4, и плотность их экспрессии по сравнению с контрольной группой лиц и больными ХГП I-II ст. тяжести без паразитозов (табл. 3). При этом число Т-лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих TLR-2 и TLR-1, остается на уровне нормы.

У больных ХГП I и II ст.тяжести без паразитозов изменений в экспрессии TLR- молекул моноцитами и Т-лимфоцитами обнаружено не было. Следует заметить, что нарушения экс-

Таблица 1 – Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных ХГП I степени тяжести с паразитозами

Показатели	ХГП + энтеробиоз	ХГП + токсокароз	ХГП + лямблиоз	ХГП	Контрольная группа
Лимфоциты, абс. г/л	1,81±0,15	1,82±0,15	1,83±0,15	1,91±0,15	1,93±0,14
%	29,4±1,16	29,7±1,16	29,3±1,16	30,6±1,16	30,9±1,15
CD3 ⁺ - кл, %	58,1±2,51	58,6±2,52	57,9±2,51	60,9±2,47	62,7±2,50
CD4 ⁺ - кл, %	34,8±1,90	34,8±1,93	34,1±1,93	36,7±1,92	37,3±1,91
CD8 ⁺ - кл, %	20,2±1,23	20,1±1,23	20,2±1,24	20,2±1,24	20,1±1,23
CD16 ⁺ - кл, %	9,2±0,73	9,2±0,72	9,2±0,72	9,2±0,72	9,2±0,73
CD19 ⁺ - кл, %	19,7±1,44	19,6±1,44	19,7±1,44	18,6±1,44	18,5±1,43
CD95 ⁺ - кл, %	3,9±0,43***	3,9±0,43***	4,1±0,52***	2,6±0,32	2,6±0,31
Th1(ИФγ ⁺)	4,2±0,40	4,2±0,40	4,2±0,40	4,2±0,39	4,2±0,36
Th2(ИЛ-4 ⁺) кл, %	5,7±0,41***	5,6±0,41***	5,7±0,41***	4,7±0,38	4,7±0,38
Th1/Th2, инд.	0,73±0,06***	0,75±0,06***	0,73±0,06***	0,89 ±0,06	0,89±0,06
РБТЛ, СП, %	8,6±0,72	8,6±0,72	8,6±0,71*	7,9±0,61	7,3±0,51
РБТЛ, с. ФГА, %	40,3±4,21	40,9±4,20*	40,1±4,21*	45,6±4,41	49,7±4,31

Примечания: * - $p < 0,05$ между показателями больных с ХГП и контрольной группой лиц; ** - $p < 0,05$ между показателями больных с ХГП на фоне паразитозов и больных с ХГП без паразитозов.

Таблица 2 – Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных ХГП II степени тяжести с паразитозами

Показатели	ХГП + энтеробиоз	ХГП + токсокароз	ХГП + лямблиоз	ХГП	Контрольная группа
Лимфоциты, абс. г/л	1,81±0,15	1,82±0,15	1,81±0,15	1,90±0,15	1,93±0,14
%	29,2±1,16	29,6±1,16	29,0±1,16	30,1±1,16	30,9±1,15
CD3 ⁺ - кл, %	50,3±2,60*,**	50,8±2,60*,**	50,2±2,61*,**	57,7±2,55	62,7±2,50
CD4 ⁺ - кл, %	30,6±1,94*	30,6±1,94*	30,0±1,95*	33,8±1,93	37,3±1,91
CD8 ⁺ - кл, %	20,1±1,24	20,1±1,23	20,1±1,24	20,2±1,24	20,1±1,23
CD16 ⁺ - кл, %	9,7±0,74	9,7±0,74	9,8±0,74	9,3±0,74	9,2±0,73
CD19 ⁺ - кл, %	20,9±1,44	20,8±1,44	21,2±1,44	19,1±1,44	18,5±1,43
CD95 ⁺ - кл, %	4,9±0,61*,**	4,8±0,61*,**	5,1±0,61*,**	2,8±0,32	2,6±0,31
Th1(ИФγ ⁺)	4,3±0,41	4,3±0,41	4,3±0,41	4,2±0,39	4,2±0,36
Th2(ИЛ-4 ⁺) кл, %	6,1±0,43*,**	6,0±0,43*,**	6,1±0,43*,**	4,7±0,38	4,7±0,38
Th1/Th2, инд.	0,70±0,05*,**	0,71±0,05*,**	0,70±0,05*,**	0,89 ±0,06	0,89±0,06
РБТЛ, СП, %	8,6±0,72	8,6±0,72	8,8±0,72*	8,0±0,61	7,3±0,51
РБТЛ, с. ФГА, %	39,1±4,51*	39,6±4,50*	38,3±4,52*	40,9±4,51	49,7±4,31

Примечания: * - $p < 0,05$ между показателями больных ХГП и контрольной группой лиц; ** - $p < 0,05$ между показателями больных ХГП с паразитозами и больных ХГП без паразитозов

прессии TOLL-подобных рецепторов иммунокомпетентными клетками могут быть причинами снижения или отсутствия адекватной иммунной реакции на инфекционные агенты и приводить к иммунодефицитным состояниям.

Отличительной особенностью больных ХГП с паразитозами от больных ХГП без паразитозов является повышение в популяции Th-лимфоцитов доли Th2-клеток и нарушение баланса Th1/Th2 –клетки, увеличение

числа апоптических лимфоцитов (CD95⁺) и снижение числа моноцитов, экспрессирующих TOLL-подобные рецепторы и низкая плотность их экспрессии.

Выявленные особенности указывают на то, что иммунный статус больных ХГП с паразитозами отличается от иммунного статуса больных ХГП без паразитозов, а выявленные особенности в иммунореагировании оказывают влияние на характер и тяжесть течения па-

Таблица 3 – Плотность экспрессии TLR на моноцитах и Т-лимфоцитах периферической крови больных ХГП I и II ст. тяжести с паразитозами

Группы больных	TLR+-моноциты, %		TLR+- Т-лимфоциты	
	TLR2	TLR4	TLR1	TLR2
ХГП Iст + энтеробиоз	* 38,9±2,0 ^{*,**}	* 43,6±2,4 ^{*,**}	* 22,5±1,6	* 29,0±1,8
ХГП Iст + токсокароз	* 42,5±2,2 ^{*,**}	* 44,7±2,4 ^{*,**}	* 22,7±1,6	* 29,2±1,8
ХГП Iст. + лямблиоз	* 34,7±1,8 ^{*,**}	* 42,1±2,2 ^{*,**}	* 22,3±1,6	* 28,7±1,8
ХГП Iст.тяжести	** 68,3±3,5	** 62,0±3,5	* 24,1±1,6	* 30,8±1,8
ХГП IIст. + энтеробиоз	* 35,4±1,8 ^{*,**}	* 37,4±1,7 ^{*,**}	* 21,8±1,6	* 28,4±1,8
ХГП IIст. + токсокароз	* 36,5±1,9 ^{*,**}	* 35,1±1,7 ^{*,**}	* 21,9±1,6	* 28,4±1,8
ХГП IIст. + лямблиоз	* 28,6±1,5 ^{*,**}	* 30,6±1,6 ^{*,**}	* 21,4±1,6	* 28,1±1,8
ХГП II ст.тяжести	** 67,5±3,7	** 61,1±3,4	* 24,0±1,6	* 30,0±1,8
Контрольная группа	** 71,6±4,5	** 63,3±3,5	* 24,6±1,6	* 31,5±1,7

Примечания: в числителе: * - плотность экспрессии рецептора на клетках (* - низкая плотность экспрессии (0,05-0,20) отн. ед), ** - средняя плотность экспрессии (0,21-0,40 отн), *** - высокая плотность экспрессии (0,41-0,60 отн)). В знаменателе - процент клеток, экспрессирующих TLR: * - P<0,05 между показателями больных ХГП и контрольной группой лиц, ** - p<0,05 между показателями больных с паразитозами и больных ХГП без паразитозов.

родонтита. Учитывая ранее опубликованные нами данные можно констатировать, что одним из обязательных условий развития генерализованного воспаления в пародонте является снижение местного иммунитета в ротовой полости и нарушение механизмов регуляции гуморальных и клеточных иммунных реакций.

Заключение

1. Иммунный статус больных хроническим генерализованным пародонтитом с паразитарными инвазиями характеризуется нарушениями в популяции Т-лимфоцитов и моноцитов, которые не регистрируются у больных хроническим генерализованным пародонтитом без паразитарной инвазии.

2. У больных с паразитарными инвазиями развитие хронического генерализованного пародонтита I-II стадии тяжести сопровождается изменениями в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови, нарушением баланса Th1/Th2-клеток, снижением

пролиферативной активности Т-лимфоцитов, снижением экспрессии Toll-рецепторов.

Литература

1. Патрушева, М. С. Роль сочетанного определения цитокинового профиля и активности ферментов десневой жидкости в диагностике пародонтита лёгкой степени тяжести / М. С. Патрушева, В. Ф. Михальченко, А. Т. Яковлев // Вест. новых мед. технологий. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 124–125.
2. Armitage, G. C. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis / G. C. Armitage // Periodontology 2000. – 2004. – Т. 34. – Р. 109–119.
3. Ярилин, А. А. Иммунология : учебник / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
4. Брондз, Б. Д. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании / Б. Д. Брондз. – М. : Наука, 1987. – 471 с.
5. Петров, Р. В. Иммунодиагностика иммунодефицитов / Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, Б. Н. Пинегин // Иммунология. – 1997. – № 4. – С. 4–7.
6. Евтушенко, С. К. О формировании нейрогенного иммунодефицита у детей, перенесших перинатальную патологию мозга / С. К. Евтушенко // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. – 1989. – № 7.

- С. 70–75.
7. Оценка основных параметров иммунной системы с помощью проточной лазерной цитометрии / С. В. Дамбаева [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С. 371–379.
 8. Шютт, Х. Реакция бласттрансформации лимфоцитов / Х. Шютт // Иммунологические методы / под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – С. 294–302.
 9. Зарецкая, Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.
 10. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика : учеб. пособие для вузов / В. Е. Гмурман. – М.: Высш. образование, 2007. – 480 с.
 11. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
 12. Лакин, Г. Ф. Биометрия : учеб. пособие для студентов биол. специальностей вузов / Г. Ф. Лакин. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.

Поступила 25.11.2015 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Patrusheva MS, Mikhalechenko VF, Yakovlev AT. Rol' sochetannogo opredeleniia tsitokinovogo profil'ia i aktivnosti fermentov desnevoi zhidkosti v diagnostike parodontita legkoi stepeni tiazhesti [A role of the combined definition of a tsitokinovy profile and activity of enzymes of desnevy liquid in diagnostics of a periodontal disease of mild severity]. Vest novykh med tekhnologii. 2012;19(3):124-5.
2. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. Periodontol 2000. 2004;34:109-19.
3. Yarilin AA. Immunologiya [Immunology]: uchebnik. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.
4. Brondz BD. T-limfotsity i ikh retseptory v immunologicheskom raspoznavanii [T-lymphocytes and their receptors in immunologic recognition]. Moscow, RF: Nauka; 1987. 471 p.
5. Petrov RV, Pinegin BN. Immunodiagnostika immunodefitsitov [Immunodiagnosis of immunodeficiencies]. Immunologiya. 1997;(4):4-7.
6. Evtushenko SK. O formirovanii neurogenного immunodefitsita u detei, perenesshikh perinatal'nuiu patologiiu mozga [About formation of a neurogenic immunodeficiency at the children who had perinatal pathology of a brain]. Pediatriia Zhurn im GN Speranskogo. 1989;(7):70-5.
7. Dambaeva SV, Mazurov DV, Klimova SV, Bakhus GO, Yarilin AA, Pinegin BV. Otsenka osnovnykh parametrov immunoj sistemy s pomoshch'iu protochnoj lazernoj tsitometrii [An assessment of key parameters of immune system by means of flowing laser cytometry]. Allergologiya i immunologiya. 2002;3(3):371-9.
8. Shutg X. Reaktsiia blasttransformatsii limfotsitov [Reaction of a blasttransformation of lymphocytes]. V: Frimel G, red. Immunologicheskie metody. Moscow, RF: Meditsina; 1987. P. 294-302.
9. Zaretskaya YuM. Klinicheskaja immunogenetika [Clinical immunogenetics]. Moscow, RF: Meditsina; 1983. 208 p.
10. Gmurman VE. Teoriia veroiatnostei i matematicheskaja statistika [Probability theory and mathematical statistics]: ucheb posobie dlia vuzov. Moscow, RF: Vyssh obrazovanie; 2007. 480 p.
11. Glants S. Mediko-biologicheskaja statistika [Medicobiological statistics]. Moscow, RF: Praktika; 1999. 459 p.
12. Lakin GF. Biometriia [Biometry]: ucheb posobie dlia studentov biol spetsial'nostei vuzov. Moscow, RF: Vyssh shk; 1990. 352 p.

Received 25.11.2015

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Савельева Н.Н. – к.мед.н., доцент кафедры стоматологии Харьковского национального медицинского университета.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, Харьковский национальный медицинский университет. E-mail: saveleva_nn@ukr.net – Савельева Наталья Николаевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИДКОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ ВАЛЕРИАНЫ

ХИШОВА О.М.*, ДУБАШИНСКАЯ Н.В.*, АДАМЕНКО Я.Ю.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

**Гомельское РУП «Фармация», аптека № 156, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 99-105.

PRODUCTION TECHNOLOGY AND QUALITY ASSESSMENT OF LIQUID EXTRACT OF VALERIAN RHIZOMES AND ROOTS

KHISHOVA O.M.*, DUBASHYNSKAYA N.V.*, ADAMENKO Y.Y.**

*Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

**Gomel Republican Unitary Enterprise «Pharmacy», chemist's shop N156, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):99-105.

Резюме.

Цель исследования – разработать технологию получения жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы 1:1 и провести его оценку качества. Для получения извлечения корневищ с корнями валерианы в качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70% и метод перколяции, предусматривающий проведение трех стадий: намачивание (набухание), настаивание и собственно перколяция. Сбор извлечения проводили в два этапа. На первом этапе получали 85% извлечения по отношению к массе сырья. На втором этапе перколяцию проводили до полного истощения сырья. Процесс полного истощения сырья контролировали по выходу сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты. Извлечение, полученное на втором этапе, упаривали до 15% по отношению к массе сырья. Таким образом, получали спиртоводное извлечение из корневищ с корнями валерианы в соотношении 1:1. Проводили очистку полученного извлечения путем отстаивания при температуре 8 °С в течение трех суток и последующей фильтрации.

Была проведена оценка качества полученного жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы 1:1 по показателям: описание, плотность, относительная плотность, содержание этанола, сухой остаток, количественное определение. Плотность жидкого экстракта составила 0,892 г/см³, относительная плотность – 0,894, содержание этанола – 67,5%, сухой остаток – 9,18. Предложено стандартизировать жидкий экстракт корневищ с корнями валерианы по содержанию суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты. Установлено, что содержание суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты составило 2,61±0,05%.

Ключевые слова: перколяция, жидкий экстракт валерианы, валереновая кислота, оценка качества.

Abstract.

The purpose of the study was to develop the technology of obtaining a liquid extract of valerian rhizomes and roots at a ratio of 1:1 and to assess its quality.

For extraction of valerian rhizomes and roots ethyl alcohol (70%, v/v) was used as an extractant. Percolation method consisting of three phases: wetting (swelling), infusion and directly percolation was made use of.

Extracts were obtained in two stages. At the first stage we obtained 85% of extract in respect to the weight of raw materials. At the second stage percolation was performed till the complete exhaustion of raw materials. The process of complete exhaustion of raw materials was monitored by yield of esters in terms of valerenic acid ether. The extract obtained at the second stage was evaporated up to 15% in respect to the weight of raw materials. Thus, the hydro-alcohol extract of valerian rhizomes and roots at a ratio of 1:1 was obtained. The obtained extract was purified by settling at a temperature of 8°C for three days and subsequent filtration.

The evaluation of the quality of the obtained extract was conducted according to the following criteria: description, density, relative density, ethanol concentration, dry rest, quantitative determination.

The density of the liquid extract was – 0,892 g/cm³, relative density – 0,894, ethanol concentration – 67,5%, dry rest – 9,18.

It has been proposed to standardize liquid extract of valerian rhizomes and roots by the sum of esters in terms of valerenic acid ether. The content of the sum of esters in terms of valerenic acid ether made up 2,61±0,05%.

Key words: percolation, liquid extract of valerian, valerenic acid, quality assessment.

Фармацевтическая разработка лекарственных средств (ЛС) на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) является актуальной задачей фармацевтической науки и практики. Фитотерапия использовалась врачами с глубокой древности и сохранила свой потенциал и лечебно-профилактическую перспективу даже в третьем тысячелетии. Свидетельством этому является постоянно расширяющийся арсенал ЛС на основе ЛРС в мировой номенклатуре ЛС. Эффективность и безопасность ЛС из ЛРС, вернее, содержащихся в них биологически активных веществ (БАВ), на протяжении многих столетий интенсивно исследовались и продолжают изучаться. Для многих из них установлен спектр терапевтической эффективности и выявлена токсичность. Для некоторых, как, например, для валерианы лекарственной, установлена связь терапевтического эффекта с комплексом БАВ, содержащихся в растении. Это обусловлено в первую очередь особенностями химического состава синтезирующихся и содержащихся в ЛРС более двадцати классов БАВ, главные активные компоненты которых по структуре близки к метаболитам человеческого организма [1].

Валериана лекарственная – богатое по химическому составу лекарственное растение, химический состав которого представлен эфирным маслом, нитрозаминами, фенолкарбоновыми кислотами и их производными (кофейная и хлорогеновая), флавоноидами (лютеолин, апигенин, кверцетин), жирными маслами [2-5].

Главной составной частью эфирного масла является борнилизовалерианат. Кроме него, в свободном состоянии находятся изовалериановая кислота и борнеол. Масло также богато миртенолом, камфеном, а-пиненом, L-лимоненом, D-терпинеолом и рядом других биологически активных компонентов. Седативно действующие вещества валерианы называются валепотриатами [2-4, 6].

Валепотриаты – иридоидные соединения, которые выделены из растений семейства валериановые, содержат пять или шесть гидроксильных групп в иридоидном скелете, две из которых образуют эпоксид – циклический эфир, а другие этерифицированы остатками уксусной, изовалериановой, изокапроновой, β-метилизовалериановой, α-изовалериановой, α- и β-ацетоксиизовалериановой, β-ацетокси-α-метилизовалериановой, β-оксиизовалериановой кислот. Вследствие этого соединения получили название валепотриаты (валериана — эпокси-триестер). В зависимости от степени насыщенности связи в C5 валепотриаты разделяют на 2 группы: валтраты и дигидровалтраты [4, 6].

Молекулы валепотриатов уязвимы к действию щелочей, кислот, кислорода воздуха, воды, света, температуры, разрушаются при отгонке эфирного масла. Валепотриаты плавятся при температуре 40-50°C и после этого улетучиваются. В процессе сушки свежескопанных корневищ валепотриаты частично подвергаются энзиматическому расщеплению с образованием свободной изовалериановой кислоты или ее аналогов и иридоида – балдринала. При этом сырье приобретает характерный для валерианы запах [3, 6].

Экспериментальные и клинические данные характеризуют валериану и ее лекарственные средства (в виде настоек, экстрактов, таблеток, капсул, сырья растительного измельченного) как эффективное успокаивающее, легкое снотворное и спазмолитическое средство.

Последние данные доказательной медицины позволяют считать валериану эффективным и безопасным средством для лечения нарушений сна не только у взрослых, но и у детей, в том числе страдающих гиперактивностью. Отсутствие побочных эффектов у валерианы является преимуществом перед лекарственными средствами бензодиазепинового ряда, применение которых ограничено вслед-

ствие чрезмерной миорелаксации, негативно-го влияния на когнитивные функции, развития привыкания и зависимости при длительном применении [7].

Помимо противотревожного и снотворного эффектов, хорошо известен вегетотропный эффект ЛС на основе валерианы, т.е. равномерное влияние как на психические, так и на соматические (вегетативные) симптомы тревоги. Анксиолитические свойства ЛС валерианы позволяют рассматривать их в качестве потенциальных средств для лечения тревожных расстройств [7, 8].

Известна жидкая лекарственная форма промышленного производства – настойка на основе корневищ с корнями валерианы лекарственной. Настойки готовятся в соотношении 1:5 преимущественно методами мацерации и ремацерации, что обуславливает невысокий выход БАВ при экстрагировании ЛРС. Интерес представляет разработка жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы лекарственной, что позволит увеличить содержание БАВ в готовой лекарственной форме, рационально использовать растительные ресурсы.

Цель исследования – разработать технологию получения жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы 1:1 и провести его оценку качества в соответствии с современными требованиями [9].

Материал и методы

Получение извлечения при производстве жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы проводили методом перколяции. Метод перколяции предусматривает проведение трех стадий: намачивание (набухание) сырья, настаивание и собственно перколяция. Метод перколяции является динамическим методом экстрагирования, что позволяет обеспечить высокий выход БАВ при экстракции ЛРС, он быстрый и удобный, не требует наличия сложного оборудования. Метод перколяции позволяет получить извлечение в соотношении 1:1, что является характерным для жидких экстрактов [10].

В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70% [11]. Сбор извлечения проводили в два этапа. На первом этапе получали 85% извлечения по отношению к массе сырья. На втором этапе перколяцию проводи-

ли до полного истощения сырья. Процесс полного истощения сырья контролировали по выходу сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты. Извлечение, полученное на втором этапе, упаривали до 15% по отношению к массе сырья. Таким образом, получали спиртоводное извлечение из корневищ с корнями валерианы в соотношении 1:1. Проводили очистку полученного извлечения путем отстаивания при температуре 8°C в течение трех суток и последующей фильтрации.

Была проведена оценка качества полученного жидкого экстракта валерианы по показателям: описание, относительная плотность, содержание этанола, сухой остаток, количественное определение.

Определение относительной плотности, содержания этанола, сухого остатка проводили в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь [9].

Количественное определение содержания суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в жидком экстракте валерианы проводили по следующей методике: 5,0 мл жидкого экстракта валерианы помещали в делительную воронку вместимостью 100 мл, прибавляли 100 мл смеси хлороформа Р и 96% спирта Р (5:1, об/об) и экстрагировали в течение 60 мин. Сливали хлороформный экстракт и доводили смесью из хлороформа Р и 96% спирта Р (5:1, об/об) до объема 100,0 мл (раствор А).

Далее готовили испытуемый раствор. 5,0 мл раствора А помещали в круглодонную колбу вместимостью 50 мл и выпаривали в вакууме при температуре от 40°C до 50°C досуха. К полученному сухому остатку прибавляли 5,0 мл гидроксиламина раствора щелочного Р3, выдерживали в течение 20 мин, прибавляли 10,0 мл 1М раствора хлористоводородной кислоты, 5,0 мл раствора 10 г/л железа (III) хлорида Р в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты, перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр, смоченный водой Р.

Затем готовили компенсационный раствор. К 0,5 мл гидроксиламина раствора щелочного Р3 прибавляли 10,0 мл 1М раствора хлористоводородной кислоты и 0,5 мл раствора 10 г/л железа (III) хлорида Р в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты.

Измеряли оптическую плотность полученного извлечения с помощью фотоэлектро-

колориметра КФК-2МП при длине волны 512 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в процентах рассчитывали по формуле:

$$A \cdot 400 / v \cdot 10,5$$

где 10,5 – удельный показатель поглощения гидроксамата валереновой кислоты;

A – оптическая плотность испытуемого раствора;

v – объем раствора, взятого для анализа, мл.

Реактивы:

Приготовление гидроксилamina раствора щелочного РЗ. Готовили раствор А: 10 г гидроксилamina гидрохлорида Р растворяли в воде Р и доводили до объема 100,0 мл этим же растворителем. Готовили раствор В: 10 г гидроксида натрия Р растворяли в воде Р и доводили до объема 100,0 мл этим же растворителем. Непосредственно перед испытанием смешивали растворы А и В в соотношении 1:2 (об/об). Срок годности раствора 3 суток.

Приготовление раствора 10 г/л железа (III) хлорида Р в 0,1М растворе хлористоводо-

родной кислоты Р. 1,0 г железа (III) хлорида Р растворяли в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты Р в мерной колбе вместимостью 100,0 мл и доводили объем раствора этой же кислотой до метки. Срок годности раствора 1 месяц.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты по оценке качества жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы представлены в таблицах 1–6.

Плотность полученного жидкого экстракта валерианы составила 0,892 г/см³, относительная плотность – 0,894.

Содержание этанола в полученном жидком экстракте валерианы составляло 67,5%.

Метрологические характеристики методики определения сухого остатка жидкого экстракта валерианы представлены в таблице 4.

Сухой остаток жидкого экстракта валерианы составил 9,18±0,04%.

Метрологические характеристики методики определения содержания суммы сложных

Таблица 1 – Определение плотности и относительной плотности жидкого экстракта валерианы

Масса пустого пикнометра (m), г	Масса пикнометра с водой Р (m ₁), г	Масса пикнометра с испытуемым жидким экстрактом (m ₂), г	Плотность жидкого экстракта, г/см ³	Относительная плотность
13,8783	42,5463	39,4832	0,892	0,894

Таблица 2 – Определение содержания этанола в жидком экстракте валерианы

ρ ₂₀ , (кг·м ⁻³)	Относительная плотность дистиллята на воздухе, ρ ₂₀ , г/см ³	Содержание этанола в отгоне в процентах об/об при 20 °С	Содержание этанола в жидком экстракте в процентах об/об при 20 °С
976,9	0,9787	16,88	67,5

Таблица 3 – Определение сухого остатка жидкого экстракта валерианы

№ испытания	Масса чашки пустой (m _ч), г	Масса чашки с жидким экстрактом (m _{ч+э}), г	Масса жидкого экстракта (m _э), г	После высушивания		Массовый процент, %
				Масса чашки с сухим остатком (m _{ч+сух.ос.}), г	Масса сухого остатка (m _{сух.ос.}), г	
1	47,1063	48,8907	1,7844	47,2698	0,1635	9,16
2	50,8324	52,6158	1,7834	50,9961	0,1637	9,18
3	47,2304	49,0143	1,7839	47,3947	0,1643	9,21
4	44,0772	45,8608	1,7836	44,2406	0,1634	9,16
5	48,0519	49,8361	1,7842	48,2161	0,1642	9,20
Средний массовый процент сухого остатка						9,18

Таблица 4 – Метрологические характеристики определения сухого остатка жидкого экстракта валерианы

μ	ν	\bar{X} , %	S^2	S	S_x	S_r
1	2	3	4	5	6	7
5	4	9,18	0,000525	0,03674	0,02991	0,00250
$S_{x,r}$	P , %	$t(P;\nu)$	Δx	$\Delta \bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
8	9	10	11	12	13	14
0,00112	95	2,7764	0,08	0,04	0,87	0,44

Таблица 5 – Определение содержания суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в жидком экстракте валерианы

Серия сырья	Содержание суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в процентах
I	2,57
II	2,63
III	2,66
IV	2,58
V	2,61

Таблица 6 – Метрологические характеристики определения содержания суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в жидком экстракте валерианы

μ	ν	\bar{X} , %	S^2	S	S_x	S_r
1	2	3	4	5	6	7
5	4	2,61	0,00135	0,03674	0,01643	0,01408
$S_{x,r}$	P , %	$t(P;\nu)$	Δx	$\Delta \bar{X}$	ε , %	$\bar{\varepsilon}$, %
8	9	10	11	12	13	14
0,006297	95	2,7764	0,10	0,05	3,83	1,92

эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в пяти сериях жидкого экстракта валерианы отражены в таблице 6.

Экспериментально установлено, что содержание суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в жидком экстракте валерианы составило от 2,57 до 2,66%.

Заключение

Разработана технология получения жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы 1:1 методом перколяции.

Изучены показатели качества жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы: описание, плотность, относительная плот-

ность, содержание этанола, сухой остаток, количественное определение.

Плотность жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы составила 0,892 г/см³, относительная плотность – 0,894. Содержание этанола в процентах (об/об) при 20°C в жидком экстракте валерианы составило 67,5%. Сухой остаток жидкого экстракта валерианы составил 9,18±0,04%.

Количественное определение суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в жидком экстракте валерианы проводилось с помощью спектрофотометрической методики. Установлено, что содержание суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты в пяти сериях жидкого

экстракта валерианы находится в пределах $2,61 \pm 0,05\%$.

По изученным показателям разработанный жидкий экстракт корневищ с корнями валерианы 1:1 соответствует требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь [9].

Литература

- Викторов, А. П. Проблемы рационального подхода к медицинскому применению фитокомпозиции / А. П. Викторов // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 4. – С. 18–21.
- Хишова, О. М. О перспективах совершенствования таблеток экстракта валерианы лекарственной / О. М. Хишова, И. Ю. Щербинин, Н. В. Дубашинская // Рецепт. – 2013. – № 5. – С. 119–126.
- Компонентный состав эфирного масла корневищ с корнями *Valeriana officinalis* L. S. Str. в окрестностях г. Ярославля и *Valeriana collina* Wallr. в окрестностях г. Запорожье / П. Ю. Шкроботко [и др.] // Вестн. ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2009. – № 2. – С. 190–197.
- Попов, А. И. Широкие возможности применения валерианы лекарственной в медицинской практике / А. И. Попов, Д. Н. Шпанько // Медицина в Кузбассе. – 2003. – № 2. – С. 17–22.
- Изучение элементного состава валерианы лекарственной / Н. С. Фурса [и др.] // Фармация. – 2012. – № 5. – С. 18–21.
- Середа, А. В. Сесквитерпеновые кислоты в сырье и препаратах валерианы лекарственной / А. В. Середа, Л. А. Середа // Фармация. – 2009. – № 4. – С. 14–17.
- Аналитический обзор литературных данных о свойствах, доклиническом и клиническом изучении валерианы, мяты, Melissa, эфедры, БАД и лекарственные средства на их основе [Электронный ресурс] / Республиканское производственное унитарное предприятие «Академфарм». – Режим доступа: <http://academpharm.by/analiticheskij-obzor.html>. – Дата доступа: 07.04.2014.
- Войтенко, Г. Н. Валериана лекарственная / Г. Н. Войтенко, В. В. Степаненко // Therapia. Український медичний вісник. – 2008. – № 4. – С. 29–30.
- Государственная фармакопея Республики Беларусь : разраб. на основе Европ. Фармакопеи. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2012. – 1220 с.
- Промышленная технология лекарств. В 2 т. Т. 2 / В. И. Чуешов [и др.] ; под ред. В. И. Чуешова. – Харьков : Изд-во НФАУ ; МТК-Книга, 2002. – 716 с.
- Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxyl valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity / F. Felgentreff [et al.] // Phytomedicine. – 2012 Oct. – Vol. 19, N 13. – P. 1216–1222.

Поступила 15.11.2015 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

- Viktorov AP. Problemy ratsional'nogo podkhoda k meditsinskomu primeneniuiu fitokompozitsii [Problems of rational approach to medical application of phytocomposition]. Novosti Meditsiny i Farmatsii. 2011;(4):18-21.
- Khishova OM, Shcherbinin IYu, Dubashinskaya NV. O perspektivakh sovershenstvovaniia tabletok ekstrakta valeriany lekarstvennoi [About prospects of improvement of tablets of extract of Valeriana medicinal]. Retsept. 2013;(5):119-26.
- Shkrobotko PYu, Tkachev AV, Yusubov MS, Belousov MV, Agafonov VA, Fursa NS. Komponentnyi sostav efirnogo masla kornevishch s korniami Valeriana officinalis L. S. Str. v okrestnostiakh g. Iaroslavl'ia i Valeriana collina Wallr. v okrestnostiakh g. Zaporozh'e [Component structure of an essential oil of rhizomes with roots of Valeriana officinalis L. S. Str. in vicinities of Yaroslavl and Valeriana collina Wallr. in vicinities Zaporozhye]. Vestn VGU Ser Khimii Biologii Farmatsiia. 2009;(2):190-7.
- Popov AI, Shpanko DN. Shirokie vozmozhnosti primeneniia valeriany lekarstvennoi v meditsinskoj praktike [Ample opportunities of application of Valeriana medicinal in medical practice]. Meditsina v Kuzbasse. 2003;(2):17-22.
- Fursa NS, Kruglov DS, Shkrobot'ko PYu, Solennikova SN, Karavanova EN, Maltseva YaA, Chikina IV. Izuchenie elementnogo sostava valeriany lekarstvennoi [Studying of element structure of Valeriana medicinal]. Farmatsiia. 2012;(5):18-21.
- Sereda AV, Sereda LA. Seskviterpenovye kisloty v syr'e i preparatakh valeriany lekarstvennoi [Seskviterpenovy acids in raw materials and preparations of Valeriana medicinal]. Farmatsiia. 2009;(4):14-7.
- Respublikanskoe proizvodstvennoe unitarnoe predpriatie Akademfarm. Analiticheskii obzor literaturnykh dannykh o svoistvakh, doklinicheskom i klinicheskom izuchenii valeriany, miaty, melissy, zferoboia, BAD i lekarstvennye sredstva na ikh osnove [Internet]. 2010 Apr 07 [cited 2010 Apr 07]; Available from: <http://academpharm.by/analiticheskij-obzor.html>.
- Voytenko GN, Stepanenko VV. Valeriana lekarstvennaia [Valeriana medicinal]. Therapia. Ukraïnskii medichnii visnik. 2008;(4):29-30.
- Sheryakov AA, red, M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniï v zdravookhraneniï. Gosudarstvennaia farmakopeia Respubliki Belarus' [State pharmacopeia of the Republic Belarus]: razrab na osnove Evrop Farmakopei. V 2 t. T 1. Obshchie metody kontroliia lekarstvennykh sredstv. Molodechno, RB: 2012. – 1220 s.

- Pobeda; 2012. 1220 p.
10. Chueshov VI, Chernov NE, Khokhlova LN, Boguslavskaya LI, Pashnev PD, Lyapunova OA, Egorov IA, Rybachuk DV, Gladukh EV, Sayko IV, Chueshov VI, red. Promyshlennaia tekhnologiia lekarstv [Industrial technology of drugs]. V 2 t. T 2. Kharkov, Ukraine: Izd-vo NFAU, MTK-Kniga; 2002. 716 p.
11. Felgentreff F, Becker A, Meier B, Brattström A. Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxy valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity. Phytomedicine. 2012 Oct;19(13):1216-22.

Received 15.11.2015

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Хишова О.М. – д.ф.н., доцент, заведующая кафедрой промышленной технологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Дубашинская Н.В. – к.ф.н., старший преподаватель кафедры промышленной технологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Адаменко Я.Ю. – провизор-рецептар аптеки № 156 Гомельского РУП «Фармация».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра промышленной технологии с курсом ФПК и ПК. Тел. моб.: +375 (29) 710-99-30 – Хишова Ольга Михайловна.

© ФОМИН А.В., 2016

СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ. ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ

ФОМИН А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С. 106-113.

HOSPITAL SUBSTITUTION TECHNOLOGIES IN SURGERY. MATTERS OF TEACHING

FAMIN A.V.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):106-113.

Резюме.

Выполнен исторический анализ внедрения стационарзамещающих технологий в хирургии в различных странах. Проанализировано состояние вопроса по данной проблеме в здравоохранении Республики Беларусь. Исследован процесс преподавания хирургических болезней с акцентом на стационарзамещающие технологии в УО «Витебский ордена Дружбы народов медицинский университет», рассмотрены пути его совершенствования. Развитие стационарзамещающих технологий должно быть направлено на внедрение новых прогрессивных методик, преодоление фактора тревоги, что подчас сопутствует внедрению нового, при оптимизации подготовки врачей и средних медицинских работников. Этому может способствовать создание сквозной мультидисциплинарной программы стационарзамещающих технологий в рамках конкретных хирургических дисциплин, а также сочетание теоретической подготовки студентов с отработкой конкретных практических навыков и закрепления алгоритмов действия в «Центре симуляционной медицины».

Ключевые слова: преподавание хирургии, стационарзамещающие технологии.

Abstract.

The historical analysis of the application of hospital substitution technologies in surgery in different countries of the world has been made. The state of matters concerning this problem in the public health service of the Republic of Belarus has been analyzed. The process of teaching surgical diseases with the emphasis on hospital substitution technologies in the Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University» has been studied, the ways of its perfection have also been considered. The development of hospital substitution technologies should be aimed at the introduction of new advanced techniques, overcoming of the anxiety factor which sometimes attends the introduction of any novelty while optimizing the training of doctors and paramedical personnel. The creation of comprehensive multidisciplinary program of hospital substitution technologies within the framework of concrete surgical subjects, as well as the combination of students' theoretical training with mastering definite practical skills and algorithms of actions in the «Center of simulation medicine» may contribute to the realization of this plan.

Key words: surgery teaching, hospital substitution technologies.

Экономика оказывает влияние на все сферы жизни. Клиническая стационарная койка является высокочувствительной и использование её для пациентов, которые могут лечиться амбулаторно, все признают слишком дорогим. В связи с новыми требованиями тактика ведения

пациентов при многих заболеваниях за последние десятилетия претерпевает значительные изменения [1, 2].

Термин «хирургия одного дня» впервые прозвучал в Великобритании более 100 лет назад. Одним из первых, кто опроверг традиции

длительного постельного режима после операции, был шотландец J.N.Nicol. Он же впервые показал и экономическую эффективность этого подхода к лечению [1].

Привлечение внимания государственных служб в связи с экономической целесообразностью и эффективностью «хирургии одного дня» и дало импульс для быстрого развития этого нового направления. В 1987 году в США на заседании Конгресса программа «хирургии одного дня» получила полную поддержку. В настоящее время в США список разрешённых к выполнению в амбулаторных условиях операций включает более 400 названий [1, 2].

В Германии значительная часть медицинской помощи оказывается в стационарах одного дня (Praxis). Список манипуляций неуклонно расширяется. Для дозированного введения лекарственных препаратов внедрены переносные инфузоматы. И в большинстве стран Европы программа «хирургии одного дня» также имеет государственную поддержку. В России подводят итоги более чем 10-летнего опыта работы центров амбулаторной хирургии [1, 3, 4].

Стационарзамещающие технологии в Республике Беларусь

В рамках повышения социальной эффективности различных форм медицинской помощи в Республике Беларусь в настоящее время достигнуты конкретные результаты: центры «хирургии одного дня» работают во всех крупных населённых пунктах страны. Деятельность их построена в соответствии с законодательными актами, принятыми на государственном уровне:

- Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №562 от 04.07.2007 «Об организации медицинской помощи больным с хирургическими заболеваниями в амбулаторных условиях и по технологии «хирургия одного дня».

- Постановление Коллегии Министерства здравоохранения Республики Беларусь №71 от 25 апреля 2012 года.

- Постановление Лечебно-Контрольного совета №1 от 23 января 2013 года.

- «Инструкция о порядке организации оказания медицинской помощи пациентам с некоторыми хирургическими заболеваниями»,

утвержденная Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №40 от 08.05.2013.

- Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №891 от 26 августа 2013 г. «Об утверждении перечня оперативных вмешательств, выполняемых в амбулаторных условиях и в хирургических отделениях (с краткосрочным пребыванием пациента)».

Вопрос заслушен на Учебно-методическом объединении в апреле 2015 г. Формы оказания помощи по программе стационарзамещающих технологий включают амбулаторное выполнение определённых операций в поликлинике или стационаре без госпитализации пациента; хирургическое лечение в стационаре с кратковременным пребыванием пациентов от нескольких часов до 72 часов; дневной стационар поликлиники с проведением комплекса реабилитационных мероприятий пациентам с различной патологией.

Достигнутые результаты очевидны, длительность пребывания на больничной койке пациентов, оперированных по поводу паховой, пупочной, бедренной грыжи, калькулёзного холецистита, сокращена более чем в три раза. Для пупочной грыжи с 8,02 до 2,44 дня. Средний койко-день после грыжесечения составил 3,02 дня. Инфекционные осложнения послеоперационных ран при лечении в центрах «хирургии одного дня» отмечены почти в 7 раз реже, чем в стационаре длительного пребывания [4, 5].

Однако, несмотря на очевидную эффективность тактики краткосрочного лечения в стационаре, дальнейшее развитие данного направления требует совершенствования организационных вопросов, внедрения научно обоснованных стационарзамещающих технологий и оптимизации программы обучения.

Структура и характер деятельности центров стационарзамещающих технологий

Центр амбулаторной хирургии с краткосрочным пребыванием пациента, или «Отделение хирургии одного дня» – это самостоятельное отделение. Практика показала, что его целесообразно иметь в рамках учреждения, где оказывается экстренная помощь. Лечение в стационаре одного дня дает возможность после операции наблюдать за со-

стоянием пациента несколько часов с последующим патронажем на дому либо наблюдать до следующих суток, затем сделать перевязку, удалить дренажи. Выписывают пациентов под амбулаторное наблюдение хирурга или участкового врача. Именно по такой схеме работают большинство специализированных центров, занимающихся амбулаторным лечением грыж живота во многих странах мира [1, 3, 4, 6]. В центрах свои подготовленные сотрудники, задача которых – тщательная подготовка пациентов к операции. Кроме размеров грыжевого выпячивания, сопутствующих заболеваний, оценивается возможность домашнего ухода. После операции – оценка состояния раны и контрольный осмотр перед уходом домой. Практикуется вечерний обзвон и обязательно обратная связь: пациент может связаться по телефону с клиникой. Пациенты приходят к хирургу на контрольный осмотр после операции в указанное время. Создание бригад быстрого реагирования позволяет оперативно решать проблемы в случае их возникновения.

Реализация программы «хирургия одного дня» при оказании помощи возможна лишь при наличии:

- нормативных документов, дающих правовую основу деятельности хирургов;
- четкой организации службы;
- высокого профессионального уровня специалистов;
- целенаправленного отбора пациентов с учетом возможных противопоказаний и преемственность на всех этапах лечебного процесса;
- преодоления психологических барьеров (фактор тревоги), организации психологической подготовки (система амбулаторной психологической поддержки, психотерапевтическая служба);
- современной материальной базы, внедрения новых стационарзамещающих технологий;
- безопасности, обеспечиваемой анестезиологической бригадой и выверенной тактикой анестезиологического пособия;
- создания стройной системы амбулаторного патронажа – контроля состояния пациента в течение первых суток (вечером и утром) и возможности быстрого реагирования при возникших осложнениях;

– системы подготовки кадров высшего и среднего звена и их специализаций.

Преподавание стационарзамещающих технологий в УО «ВГМУ»

На основании требований к формированию профессиональных компетентностей, обозначенных в новом образовательном стандарте первой ступени Высшего образования по специальности 1-79 01 01 Лечебное дело (2013) «ПК-9 Применять современные методы диагностики и лечения заболеваний на различных этапах медицинской помощи», «ПК-11 уметь самостоятельно приобретать и использовать в практической деятельности новые знания и навыки, в том числе в новых областях знаний», преподавание вопросов программы «хирургия одного дня» включено в учебный процесс.

При изучении разделов хирургии в рамках выполнения программы «хирургия одного дня» материал рассматривается с перечнем хирургических вмешательств, выполняемых в стационарных условиях (с краткосрочным пребыванием пациента), представленных в соответствующей инструкции Министерства здравоохранения Республики Беларусь:

1. Удаление доброкачественных новообразований молочной железы (подтвержденных гистологическим исследованием).
2. Грыжесечение при грыжах передней брюшной стенки: паховые, бедренные, пупочные, околопупочные, белой линии, послеоперационные, за исключением ущемленных грыж любой локализации, вентральных гигантских.
3. Хирургические вмешательства при заболеваниях прямой кишки и крестцовокопчиковой области: хронические анальные трещины, хронический геморрой, геморроидальный тромбоз, анальные кожные бахромки, анальные кондиломы, интра- и трансфинктерные свищи прямой кишки, пролапс анального канала, анальные папилломы, эпителиальный копчиковый ход, анопластика.
4. Хирургическое лечение варикозной болезни (I - IV стадия по классификации CEAP).
5. Операции по поводу гигромы, хронического бурсита.
6. Операции по поводу желчнокаменной болезни (калькулезный холецистит), полипоза желчного пузыря.

7. Пластические и реконструктивные операции на мягких тканях.

8. Тиреоидэктомия при узловом зобе 1-2 степени.

9. Полипэктомии органов желудочно-кишечного тракта.

А также перечня хирургических вмешательств, выполняемых в амбулаторных условиях:

1. Первичная обработка ран, наложение швов.

2. Хирургические вмешательства при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей.

3. Удаление доброкачественных новообразований кожи и мягких тканей: фиброма (дерматофиброма), липома, эпидермальная киста, (атерома), папиллома и др.

4. Удаление инородных тел из мягких тканей.

5. Хирургические операции по поводу вросшего ногтя.

6. Удаление патологических рубцов тела.

7. Внутрисуставные и параартикулярные, паравerteбральные блокады.

8. Выполнение биопсий при заболеваниях периферических лимфоузлов и заболеваниях мягких тканей, кожи и др.

9. Демонтаж и перемонтаж аппарата чрезкостного синтеза.

10. Удаление металлоконструкций.

11. Лечение варикозной болезни (I - III ст. по классификации CEAP), артериовенозной мальформации (до 5 см) с применением малоинвазивных технологий и метода склеротерапии.

12. Малоинвазивные вмешательства при заболеваниях анального канала и параректальной области (включая лазерную обработку).

13. Трахеотомия по экстренным показаниям.

Понятия «хирургия одного дня» и «амбулаторная хирургия» очень близки, но совсем не идентичны. Центры «хирургии одного дня» позволяют реализовать стационарзамещающие технологии, но не замещают учреждения по оказанию амбулаторной помощи.

Преподавание в рамках программы «Хирургия одного дня» - это не преподавание нового предмета, а внедрение новой концепции в лечебной тактике, основанной на индивидуальном подходе и новых технологиях, обеспечивающих малую травматичность.

Обучение студентов предполагает этапность и преемственность:

1 курс - введение в клинику.

2 курс - уход за пациентами.

3 курс - выработка сестринских навыков и умений, базовых врачебных навыков, оказания скорой и неотложной медицинской помощи в объеме первой помощи. Производственная медицинская практика.

4 курс - выработка индивидуальных навыков и умений по оказанию неотложной и плановой медицинской помощи при стандартной клинической ситуации. Производственная поликлиническая практика.

5 курс - выработка индивидуальных навыков и умений по оказанию неотложной и плановой медицинской помощи при стандартной клинической ситуации. Производственная стационарная практика.

6 курс - оказание неотложной медицинской помощи в различных клинических ситуациях с оценкой и учётом динамики состояния пациента, отработка групповой слаженности деятельности.

Анализ, выполненный нами на хирургических кафедрах университета, показал, что подготовка студентов по программе «хирургия одного дня» ведётся на всех клинических кафедрах ВГМУ первой ступени высшего образования - на кафедрах оториноларингологии, урологии, общей, факультетской, госпитальной хирургии, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, офтальмологии, акушерства и гинекологии и других, и второй ступени хирургии ФПК и ПК, акушерства и гинекологии ФПК, анестезиологии ФПК. То есть внедрение стационарзамещающих технологий является комплексной проблемой, основанной на мультидисциплинарном подходе.

Программа дисциплины «Общая хирургия» для студентов 3 курса лечебного факультета включает следующие вопросы по выполнению программы «хирургии одного дня»:

– Предоперационный период.

– Операция с ее практической реализацией. На изучение указанных вопросов отведено 5 часов.

С практической реализацией рассматриваемых вопросов студенты знакомятся в Клинике УО «ВГМУ», где производятся оперативные вмешательства с применением стационарзамещающих технологий (минифлебэк-

томия, эндовенозная лазерная коагуляция вен, склерооблитерация).

Программа дисциплины «Хирургические болезни» для студентов 4-6 курсов лечебного факультета включает вопросы диагностики и лечения пациентов с краткосрочным пребыванием пациента в лечебном учреждении при следующих патологических состояниях:

- Грыжи.
- Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих протоков.
- Заболевания вен конечностей.
- Заболевания прямой кишки.
- Полипы органов желудочно-кишечного тракта.

На изучение указанных вопросов отведено 26 часов.

Все новые достижения клинической науки динамично оцениваются и вносятся как дополнение к программе «Хирургические болезни» при изучении соответствующих тем.

Программа дисциплины «Анестезиология и реаниматология» для студентов 4 и 6 курсов лечебного факультета включает следующие вопросы по направлению «хирургия одного дня»:

- Особенности анестезии в различных областях хирургии.
- Выбор метода обезболивания и особенности анестезии в амбулаторных условиях.
- Безопасность пациента.
- Противопоказания к проведению общей анестезии в амбулаторных условиях.
- Оснащение операционно-анестезиологического блока хирургического отделения дневного стационара.
- Особенности осмотра врача анестезиолога-реаниматолога, обязательный минимум обследования.

На изучение указанных вопросов отведено 12 часов.

Программа дисциплины «Онкология» для студентов 5-6 курсов лечебного факультета включает следующие вопросы по «хирургии одного дня»: Выполнение амбулаторных операций при доброкачественных заболеваниях молочной железы. Операции при облигатных предраках кожи.

На изучение указанных вопросов отведен 1 час.

Программа дисциплины «Травматология и ортопедия» для студентов 4 - 6 курсов лечеб-

ного факультета включает следующие вопросы по программе «хирургия одного дня»:

- Диагностика и лечение болезни Дюпюитрена.
- Диагностика и лечение повреждения менисков.
- Стенозирующий лигаментит.
- Ганглион кисти.

На изучение указанных вопросов отведено 2 часа.

Программа дисциплины «Акушерство и гинекология» для студентов 5-6 курсов лечебного факультета включает следующие вопросы стационарзамещающих технологий:

- Раздельное диагностическое выскабливание.
- Пункция брюшной полости через задний свод влагалища.
- Гистероскопия.
- Гистерорезектоскопия с удалением полипов и субмукозных узлов.
- Диагностическая лапароскопия.

На изучение указанных вопросов отведено 3 часа.

Программа дисциплины «Оториноларингология» для студентов 4 и 6 курсов лечебного факультета включает следующие вопросы по «хирургии одного дня»:

- Тимпанотомия с шунтированием барабанной полости. Мирингопластика в остром периоде перфорации барабанной перепонки. Удаление полипов и грануляций.
- Вскрытие паратонзиллярного абсцесса.
- Удаление рубцов, келоидов, доброкачественных новообразований наружного уха и слухового прохода.
- Лазерная вапоризация носовых раковин, гранул при хроническом фарингите.
- Полипэктомия полости носа.
- Репозиция костей после травмы носа.
- Эндоларингеальное удаление доброкачественных новообразований гортани, биопсия гортани.

На изучение указанных вопросов отведено 6 часов.

Программа дисциплины «Офтальмология» для студентов 4 и 6 курсов лечебного факультета включает следующие вопросы по стационарзамещающим технологиям:

- Хирургическое лечение конъюнктивы, век, слезных органов.
- Особенности предоперационной подго-

товки и послеоперационного ведения в офтальмологии.

- Методы диагностики птеригиума, халазиона, новообразований век, трихиаза, энтропиона, эктропиона, симблефарона, лагофтальма и птоза, хирургические методы лечения.
- Лечение заболеваний хрусталика.
- Коррекция внутриглазного давления.
- Хирургическое лечение катаракты.
- Варианты имплантации интраокулярных линз.

На изучение указанных вопросов отведено 6 часов на 4 курсе и 9 часов на 6 курсе.

Программа дисциплины «Медицинская реабилитация» для студентов 6 курса лечебного факультета включает следующие вопросы по «хирургии одного дня»:

- Физический аспект медицинской реабилитации.
- Восстановление после перенесенных операции и наркоза.
- Диетотерапия.
- Психотерапевтическая коррекция. Социальная реабилитация. Формирование индивидуальной программы реабилитации пациентов хирургического и травматологического профиля.

– Формирование мультибригадного подхода к организации пред- и послеоперационного периода.

На изучение указанных вопросов отведено 6 часов.

В клинике, где ведётся преподавание, студенты овладевают не только практическими навыками исследования, но и перенимают опыт общения с пациентами, требующими хирургического лечения.

Таким образом, в настоящий момент в УО «ВГМУ» на первой ступени высшего образования преподавание вопросов стационарзамещающих технологий происходит в процессе изучения перечисленных дисциплин в общем объёме 76 часов.

Практическая реализация технологии «хирургии одного дня» отрабатывается студентами 4 – 6 курсов лечебного факультета на базе учебного «Центра практической подготовки и симуляционного обучения УО «ВГМУ», оснащенного широким арсеналом тренажеров с различными уровнями реалистичности имитации, компьютерными моделями всевозможных клинических ситуаций в

динамике их развития.

В рамках клинических сценариев по программе «хирургии одного дня» разрабатываются симуляционные модули – цепь взаимосвязанных элементарных практических навыков, имеющих сформулированный конечный результат подготовки. Несмотря на то, что это новое направление развитие медицинского обучения, созданы и обеспечены тренажерным оборудованием около ста симуляционных модулей, в том числе: обследование при травме, пальцевое исследование прямой кишки, пункция и дренирование плевральной полости, лапароскопия, выскабливание матки при неполном аборте, интубация трахеи, наложение сосудистых швов, наложение швов на кожу, обезболивание при выраженном болевом синдроме, катетеризация мочевого пузыря у мужчины и женщины, внутривенная инфузия.

Наличие клинических сценариев «хирургии одного дня», включающих разнообразные симуляционные модули, позволяет выработать у студентов широкий спектр компетенций и прочное закрепление практических навыков и умений с использованием симуляционного обучения без риска нанесения вреда пациенту.

Третий компонент реализации стационарзамещающих технологий осуществляется в период производственной практики (медсестринской (216 часов), врачебной поликлинической (216 часов), врачебной клинической (432 часа) и включает обучение самостоятельному использованию медицинской техники по технологии «хирургия одного дня» для диагностики и оказания медицинской помощи в амбулаторных учреждениях здравоохранения и в стационаре в соответствии с протоколами оказания медицинской помощи.

В результате изучения применения стационарзамещающих технологий студент должен знать:

- этиологию, патогенез, клинику заболеваний, протоколы их диагностики и лечения;
- организацию оказания медицинской помощи в амбулаторных учреждениях здравоохранения и центрах с кратковременным пребыванием пациентов;
- протоколы оказания медицинской помощи.

Студент должен уметь:

- организовывать и выставлять показания для госпитализации пациентов;

– пользоваться лекарственными препаратами, медицинской техникой, изделиями медицинского назначения, рекомендуемым для оказания медицинской помощи в амбулаторных учреждениях здравоохранения и центрах с кратковременным пребыванием пациентов.

Студент должен владеть:

– медицинскими манипуляциями, реализующими протоколы оказания плановой и неотложной медицинской помощи.

Преподавание в рамках реализации программы «хирургия одного дня» может быть продемонстрировано на примере амбулаторной герниологии – базового направления для отработки принципа «хирургии одного дня». Для оценки мы использовали как собственные данные, так и результаты наших коллег [1, 4, 6].

На амбулаторном этапе хирургом выполняется отбор пациентов для операции (диагностика и обследование по основному заболеванию согласно протоколу). Выявление сопутствующих заболеваний и факторов, осложняющих выполнение операции амбулаторно (поливалентная аллергия и другие причины). Дифференцированный подход к выбору лечебной тактики (гигантские грыжи, рецидивные грыжи, ущемлённые грыжи, вентральные грыжи). Оценивая предполагаемый объём вмешательства, целесообразно учитывать риск возможных осложнений. Осмотр анестезиологом.

Операция выполняется в «Центре хирургии одного дня». Реабилитация пациентов в послеоперационном периоде выполняется подготовленными врачами амбулаторно-поликлинической службы.

Подготовка студентов ведётся в соответствии с нормативами протоколов оказания помощи при лечении заболеваний, а также при внезапном ухудшении состояния здоровья пациента с хроническими заболеваниями, угрожающими его жизни, возникновении неотложных состояний в процессе лечения, при которых требуется срочное (неотложное) медицинское вмешательство.

Освоение и реализация практических навыков, умений диагностики и оказания скорой (неотложной) медицинской помощи проводится в соответствии с протоколами оказания медицинской помощи при симуляционном обучении на цикле ВУЗа «Отработка практических навыков и умений».

Обучение самостоятельному использо-

ванию медицинской техники для диагностики и оказания скорой (неотложной) медицинской помощи в амбулаторных учреждениях здравоохранения проводится во время занятий в клинике, дежурствах и в период летней производственной практики в соответствии с протоколами оказания медицинской помощи.

Государственный экзамен – аттестация уровня сформированных навыков и умений.

Заключение

Преимущества реализации программы внедрения стационарзамещающих технологий не вызывает сомнений. Это госпитализация в день операции либо накануне её, что является профилактикой гнойно-воспалительных осложнений. Внедрением новых высокотехнологичных методик и малой травматичности обеспечивается высокое качество выполненного вмешательства. Минимизация пребывания в стационаре после вмешательств обеспечивает в определённой степени и психологическую адаптацию (пациент в минимально короткие сроки возвращается в привычную среду). Экономическая целесообразность обусловлена как сокращением продолжительности стационарного лечения, так и длительности амбулаторного этапа лечения. Количество выполняемых операций можно существенно увеличить (исчезает очередь на госпитализацию).

Более широкий переход к реализации программы «Хирургия одного дня» возможен только при преодолении факторов тревоги, что всегда сопряжено с новым, и ответственному подходу каждого пациента к своему здоровью.

Подготовка студентов в рамках программы «хирургии одного дня» включает изучение проблемы в рамках хирургического цикла, отработку конкретных практических навыков и закрепление алгоритмов действий в «Центре симуляционной медицины» университета. Также она включает реализацию полученных теоретических знаний и практических навыков в период производственной практики по хирургии.

Создание единой сквозной мультидисциплинарной программы преподавания стационарзамещающих технологий позволит существенно повысить эффективность подготовки студентов и их профессиональную компетентность.

Одним из направлений совершенст-

ния путей выполнения программы подготовки стационарзамещающих технологий будет выделение преподавания указанных вопросов в рамках элективных курсов учреждения высшего образования (УВО) или дисциплины по выбору для студентов 4 – 6 курсов лечебного факультета с привлечением преподавателей кафедр, на которых изучаются дисциплины, включающие вопросы, реализация которых возможна внедрением стационарзамещающих технологий.

Литература

1. Ждановский, В. В. Хирургия одного дня : 10-летний опыт работы центра амбулаторной хирургии МБУЗ «КГП № 1» г. Сургута : на основе дополн. учеб. пособия, рекомендованного Учеб.-метод. об-нием по мед. и фармацевт. образованию вузов России для системы послевуз. проф. образования врачей / В. В. Ждановский, В. В. Дарвин, В. Г. Шаляпин. – Сургут : Таймер,

2011. – 241 с.

2. Медицинская и экономическая эффективность работы центра амбулаторной хирургии / Н. И. Мосиенко [и др.] // Рос. мед. журн. – 2001. – № 5. – С. 9–11.
3. Воробьев, В. В. Стационарзамещающая медицинская помощь в хирургии : материалы Третьего съезда амбулатор. хирургов / В. В. Воробьев // Амбулатор. хирургия. Стационарзамещающие технологии. – 2009. – № 3/4. – С. 6–8.
4. Шахрай, С. В. Оценка экономической эффективности работы Минского городского центра амбулаторной и малоинвазивной хирургии / С. В. Шахрай, А. Ю. Соколов, М. Ю. Гаин // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 76–81.
5. Сравнительный анализ результатов лечения варикозной болезни вен нижних конечностей методом эндовазальной лазерной облитерации с использованием радиального световода и традиционной флебэктомии / М. А. Париков [и др.] // Амбулатор. хирургия. Стационарзамещающие технологии. – 2014. – № 1. – С. 12–15.
6. Возможности амбулаторной хирургии / А. Б. Белевтин [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 3. – С. 49–53.

Поступила 21.12.2015 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Zhdanovskiy VV, Darvin VV, Shalyapin VG. Khirurgiia odnogo dnia: 10-letniy opyt raboty tsentra ambulatornoi khirurgii MBUZ «KGP № 1» g. Surguta [Surgery of one day: 10 years' experience of the center of out-patient surgery of MBUZ "No. 1 KGP" of Surgut]: na osnove dopoln. ucheb. posobiia, rekomendovannogo Ucheb.-metod. ob-niem po med i farmatsevt. obrazovaniuu vuzov Rossii dlia sistemy poslevuz prof obrazovaniia vrachei. Surgut, RF: Taimer; 2011. 241 p.
2. Mosienko NI, Kutin AA, Magomadov RK, Naumov SS. Meditsinskaia i ekonomicheskaja effektivnost' paboty tsentpa ambulatornoi khirurgii [Medical and economic efficiency of work of the center of out-patient surgery]. Ros Med Zhurn. 2001;(5):9-11.
3. Vorobyev VV. Statsionarzameshchaisushchaia meditsinskaia pomoshch' v khirurgii [An inpatient replacing medical care in surgery]: materialy Tret'ego s"ezda ambulator khirurgov. Ambulator Khirurgiia Statsionarzameshchaisushchie Tekhnologii. 2009;3-4:6-8.

4. Shakhray SV, Sokolov AY, Gain MY. Otsenka ekonomicheskoi effektivnosti raboty Minskogo gorodskogo tsentra ambulatornoi i maloinvazivnoi khirurgii [Assessment of economic efficiency of work of the Minsk city center of out-patient and low-invasive surgery]. Novosti khirurgii. 2011;19(6):76-81.
5. Parikov MA, Davydenko VV, Galileeva AN, Mordovin AI. Sravnitel'nyi analiz rezul'tatov lecheniia varikoznoi bolezni ven nizhnikh konechnostei metodom endovazal'noi lazernoi obliterationi s ispol'zovaniem radial'nogo svetovoda i traditsionnoi flebektomii [The comparative analysis of results of treatment of varicose illness of veins of the lower extremities by method of an endovazalny laser obliteration with use of a radial light guide and traditional phlebectomy]. Ambulator Khirurgiia Statsionarzameshchaisushchie Tekhnologii. 2014;(1):12-5.
6. Belevitin AB, Vorobyev VV, Bezuglyy AV, Davydov DV, Ovchinnikov DV. Vozmozhnosti ambulatornoi khirurgii [Possibilities of out-patient surgery]. Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova. 2010;(3):49-53.

Received 21.12.2015

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Фомин А.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской хирургии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра факультетской хирургии. E-mail: afomin_mail@mail.ru – Фомин Анатолий Викторович.

© ЦЕРКОВСКИЙ А.Л., 2016

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №1. – С.114-127.

MODERN VIEWS ON THE PROBLEM OF COMPETITIVENESS

TSERKOVSKY A.L.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(1):114-127.

Резюме.

Обзорная статья посвящена одной из актуальных проблем высшей школы – конкурентоспособности студентов учреждений высшего образования (в том числе и медицинского образования). Это связано с тем, что главной задачей развития системы высшего образования Республики Беларусь на современном этапе является обеспечение качества образовательных услуг, формирование активной, здоровой, конкурентоспособной личности профессионала и гражданина. В статье рассматриваются основные аспекты проблемы конкурентоспособности: актуальность, феноменология, конкуренция и специфика медицинской субкультуры, культурное сознание и конкурентоспособность студента-медика, структура конкурентоспособности, характеристика конкурентоспособной личности и ее конкурентоспособность деятельности и поведения. Основные положения статьи при рассмотрении проблемы конкурентоспособности студентов учреждений высшего образования ориентированы на медицинскую субкультуру.

Ключевые слова: конкуренция, конкурентоспособность, факторы успешности образования, культурологическая доктрина высшего медицинского образования.

Abstract.

This review article is devoted to one of the pressing problems of a higher school - the competitiveness of students of the institutions of higher education (including those of medical education). This is due to the fact that the main task of the higher education system development of the Republic of Belarus at the present stage is to ensure the quality of educational services, the formation of an active, healthy, competitive personality of a professional and a citizen. The article discusses the major aspects of the problem of competitiveness: relevance, phenomenology, competition and specific medical subculture, cultural consciousness and competitiveness of a medical student, competitiveness structure, characteristic of a competitive individual and his/her competitive activity and behaviour. The main points of the article when considering the problems of competitiveness of the students of higher education institutions are oriented to medical subculture.

Key words: competition, competitiveness, factors of education successfulness, cultural doctrine of higher medical education.

Главной задачей развития системы высшего образования Республики Беларусь на современном этапе является обеспечение качества образовательных услуг, формирование активной, здоровой, конкурентоспособной личности профессионала и гражданина [1].

Успешное решение данной задачи представляется затруднительным без создания системы формирования у всех участников педагогического процесса определенных индивидуальных качеств, среди которых особое место занимает конкурентоспособность их личности.

Актуальность и крайняя необходимость ее изучения согласуется со статьей № 1 Кодекса Республики Беларусь об образовании (13 января 2011 года, № 243-З), в которой обучение рассматривается как «целенаправленный процесс организации и стимулирования учебной деятельности обучающихся по овладению ими знаниями, умениями и навыками, развитию их творческих способностей». При этом в качестве ориентира при создании системы формирования конкурентоспособности студентов необходимо использовать принцип приоритета общечеловеческих ценностей, прав человека, гуманистического характера образования (статья № 2 «Основы государственной политики в сфере образования» Кодекса Республики Беларусь об образовании, с изменениями и дополнениями от 4 января 2014 года) [2].

Решением проблемы конкурентоспособности личности занимаются ученые в различных областях науки.

Наиболее плодотворно проблема конкурентоспособности персонала (роль в управленческой деятельности, социально-психологическая структура, методические основы оценки конкурентоспособности, подходы к подготовке конкурентоспособного специалиста и др.) разрабатывалась в теории менеджмента зарубежными (Н.И. Ansoff, А. Weissmann, М. Woodcock) и российскими (В.А. Дятлов, Е.Б. Попова, В.В. Травин, Р.А. Фатхутдинов, В.И. Шаповалов) исследователями [3-10].

Отдельные аспекты конкурентоспособности в системе высшего профессионального образования нашли отражение в работах В.И. Загвязинского, Н.В. Кузьминой, Н.Д. Никандрова, А.И. Щербакова [11-14].

Существенный вклад в практику формирования конкурентоспособности будущего учителя внесли исследования и концепции профессионального развития и саморазвития конкурентоспособности студентов – будущих специалистов [15, 16].

Вопросы возрастных особенностей развития конкурентоспособности личности рассматривались в исследованиях Л.М. Митиной, А.Б. Куликовой, Б.Д. Парыгиным, В.В. Томиловым и Л.Н. Семерковой [17-20].

Половые различия проявлений конкурентоспособности изучал S.L. Bern [21].

С.А. Хазова, Е.В. Тараканова показали взаимосвязь определенных компонентов кон-

курентоспособной личности и ее индивидуальных особенностей [22, 23].

Проблема конкурентоспособности студентов медицинского университета в Республике Беларусь практически не изучается. Имеющиеся публикации затрагивают вопросы либо повышения конкурентоспособности образования РБ [1], либо рассматривают конкурентоспособность как сущностную характеристику творческой личности выпускника вуза [24], либо делается акцент на способах повышения конкурентоспособности выпускников экономических вузов на рынке труда [25], либо она рассматривается в контексте подготовки конкурентоспособных кадров как необходимое условие инновационного развития государства [26], либо уделяется внимание аспектам формирования контингента конкурентоспособных специалистов [27] или трёхэтапной подготовке конкурентоспособных специалистов в области информационных технологий [28], а также роли научно-исследовательской работы студентов в формировании конкурентоспособных специалистов [29].

Таким образом, проблема конкурентоспособности студентов медицинского университета является не только актуальной, но и необходимой, так как ее решение связано с повышением качества медицинских образовательных услуг и успехом функционирования системы здравоохранения Республики Беларусь.

Феноменология конкурентоспособности

Учитывая актуальность проблемы конкурентоспособности студентов учреждений высшего образования (УВО) психологическая наука располагает большим разнообразием определений конкурентоспособности. При этом их содержание определяется сферой использования концепции конкурентоспособности.

Так, по мнению В.И. Шаповалова, конкурентоспособность личности в парадигме инновационного педагогического менеджмента представляет собой «социально ориентированную систему способностей, свойств и качеств личности, характеризующую ее потенциальные возможности в достижении успеха (в учебе, профессиональной и внепрофессио-

нальной жизнедеятельности), определяющую адекватное индивидуальное поведение в динамически изменяющихся условиях, обеспечивающую внутреннюю уверенность в себе, гармонию с собой и окружающим миром» [10].

В ряде исследований отмечается сложная структурно-функциональная организация конкурентоспособности:

1) конкурентоспособность – интегральное качество личности [30];

2) конкурентоспособность – совокупность компетенций, ценностных ориентаций, позволяющих данной личности функционировать в социуме [31];

3) конкурентоспособность – совокупность личностных и профессиональных компонентов [32];

4) конкурентоспособность – интегральная характеристика личности к моменту окончания вуза [33].

В некоторых исследованиях конкурентоспособность рассматривается в контексте будущей успешной профессиональной деятельности студента и выпускника, а также настоящей деятельности профессионала.

Так, по мнению Т.А. Жданко, «Конкурентоспособность личности студента – это совокупность интегрированных устойчивых качеств, таких как рациональная познавательная активность, целеустремленность, трудолюбие, креативность, критичность, рискованность, стрессоустойчивость, лидерство, обуславливающих возможность успешного выполнения деятельности» [34].

С.Д. Резник и А.А. Соколова рассматривают конкурентоспособность студента как «способности студента в условиях возрастающей конкуренции на рынке труда уметь обеспечить себе к моменту окончания вуза высокие показатели уровня знаний, умений и навыков, с максимальным использованием своих возможностей и потенциала» [35].

Г.Н. Москалевич рассматривает «конкурентоспособность выпускника вуза» как «интегративную характеристику его личности, предполагающую наличие ряда компетенций (в соответствии с предъявляемыми требованиями), которыми необходимо владеть специалисту, без которых невозможен карьерный рост, успешное трудоустройство, с одной стороны, и способность выпускника конкурировать с другими претендентами на должность,

позиционировать себя на рынке труда, с другой стороны» [25].

В представлениях Л.П. Гимпель «Конкурентоспособность – совокупность профессиональной компетентности, профессионально и личностно значимых свойств и качеств специалиста, которые позволяют ему успешно выполнять профессиональную деятельность и быть востребованным на рынке труда в конкретных социокультурных условиях» [24].

По мнению В.И. Андреева, «Конкурентоспособность – стратегическое качество личности в совокупности индивидуальных свойств, способностей, черт и потребностей, позволяющих быть успешным в профессиональной деятельности» [15].

В исследовании Н.А. Дмитриенко конкурентоспособность представлена как:

1) «интегральное профессионально-значимое качество личности, которое позволяет специалисту успешно выполнять профессиональную деятельность и быть востребованным на рынке труда в условиях конкуренции на рынке труда»;

2) «способность человека выдержать конкуренцию в борьбе за результат» [36].

По нашему мнению, наиболее полезным для понимания сущности конкурентоспособности в контексте высшего медицинского образования (ВМО) может являться точка зрения С.Ю. Лаврентьева, Д.А. Крылова [37].

Для С.Ю. Лаврентьева и Д.А. Крылова конкурентоспособность – «интегративное, динамичное, многоуровневое качество личности, включающее информационно-содержательный, потребностно-мотивационный, эмоционально-волевой и операционно-практический компоненты, способствующие его готовности к эффективному осуществлению социальных и профессионально значимых действий» [37].

Рассмотрение конкурентоспособности как феномена указывает на его системную организацию, интегративный характер и способность обеспечивать успешность поведения и деятельности.

Конкуренция и специфика медицинской субкультуры

Подготовка высококвалифицированных и высокообразованных кадров, которые спо-

собны как к профессиональному росту, так и к профессиональной мобильности в условиях рынка, позволяет говорить о конкурентоспособности личности.

По мнению Т.В. Валежаниной, каждый человек в жизни, процессе обучения, подготовке, переподготовке, повышении квалификации имеет свои показатели конкурентоспособности, которые характеризуют его положение и перспективы.

Высокий уровень развития способностей и квалификации позволяет личности выдерживать конкуренцию со стороны реальных и потенциальных претендентов за достижение одной и той же цели [38].

В таком случае конкуренция – это взаимодействие, основанное на столкновении интересов, позиций, мнений или взглядов субъектов взаимодействия. Она как вид интерактивного взаимодействия, а также как вид интерактивного общения, через организацию совместной деятельности определяет ее тактику и стратегию.

Соперничество, конкуренция – это не только «центр тяжести» межличностных отношений, это фактор, определяющий требования рынка и рынка рабочей силы.

При этом соответствие рабочей силы требованиям рынка открывает возможность конкурировать на рынке труда, формирует и определяет конкурентоспособность работника, отношение к другому [38].

С нашей точки зрения, принципиальным является рассмотрение понятия «конкуренция» в контексте медицинской субкультуры, включающей в себя профессиональную и образовательную среду.

Успешная профессиональная деятельность врача, по нашему мнению, определяется не столько его стремлением делать свою работу лучше других своих коллег, сколько способностью обеспечить непрерывность самопроцессам (self-процессам): саморазвитию, самосовершенствованию, самореализации. В таком случае можно говорить скорее о самоконкуренции, когда врач старается работать сегодня лучше, чем он делал это вчера, и планирует завтра работать лучше, чем сегодня. В данном случае под понятием «работать лучше» подразумевается не только качество лечебно-диагностической деятельности врача, но и его вклад в здоровье конкретного пациента.

При этом его деятельность результативна (знает «что делать»), эффективна (знает «как это сделать правильно») и производительна (знает и умеет сделать так, чтобы суммарный эффект от деятельности превышал затраченные ресурсы). В этом проявляется, соответственно, его компетентность, мастерство и профессионализм.

Специфика медицинской субкультуры заключается в ее гуманистической направленности. Это означает, что в своей деятельности и медицина, и медицинское образование должны руководствоваться общечеловеческими и духовными ценностями, то есть культурными ценностями.

Культурное сознание и конкурентоспособность студента-медика

Современное развитие ВМО происходит на фоне смены доминирующей в науке и обществе индустриальной парадигмы на формирующуюся сейчас постиндустриальную, при которой в центре внимания находится человек; лидирующая роль при этом должна принадлежать гуманитарным наукам [39].

По мнению В.А. Аверина, «...это не может не сказаться и на образовании как одном из важнейших социальных институтов общества. Отказ от командно-административного типа управления в образовании, поворот к личности студента требуют переосмысления целей и назначения образования и, стало быть, формулирования новой образовательной доктрины и новых психолого-педагогических концепций обучения и воспитания студентов...» [40].

Данные изменения в образовании предъясняют определенные требования к студентам через изменение их самосознания.

Ведущими в системе их ценностей должны стать самопознание, самостоятельность и мотивация успеха [41].

Реализация этих ценностей невозможна в рамках прежних психолого-педагогических парадигм. В основе поиска новых концепций лежит необходимость разрешения двух противоречий.

Первое из них – противоречие между образовательными потребностями современного человека и возможностями, которые предоставляет ему система высшего образования.

Второе – противоречие между потребностями общества в содержании и качестве образовательных услуг и возможностями системы образования.

Снять эти противоречия можно за счет разработки «новой парадигмы, соответствующей потребностям постиндустриального развития цивилизации» [42].

В качестве такой парадигмы В.А. Аверин предлагает культурологическую доктрину [40]. Провозглашая приоритет личности, она устанавливает, что знания – не цель, а средство, способ развития личности обучающегося.

Эта концепция, являясь базовой для высшего образования, требует формулировки дополнительных педагогических концепций, раскрывающих конкретные пути обучения и воспитания студентов.

В качестве таковых выступает, во-первых, личностно-ориентированный подход к обучающемуся, в рамках которого студент становится субъектом учебной деятельности, и, во-вторых, междисциплинарный, интегрированный или системный подход к содержанию образования.

Реализация личностно-ориентированного подхода позволит, на наш взгляд, преодолеть основной недостаток, присущий нынешнему педагогическому процессу – авторитарно-командный тип управления.

Образование только тогда сможет развивать у студента способности к творческой деятельности, «способствовать превращению творчества в норму и форму его существования», когда студент станет субъектом образовательного процесса [40].

Аргументируя необходимость междисциплинарного подхода в образовании, В.П. Зинченко и Е.Б. Моргунов пишут: «Мир, расчлененный на учебные дисциплины, дидактичен, но нежизнеспособен, его освоение делает мышление ученика рассудочным, но не разумным» [43].

Мышление становится разумным, а мир жизнеспособным, когда последний отражается в сознании студента не в виде рядоположенного и почти бесконечного перечня учебных дисциплин, а в виде целостной, многомерной и динамичной системы знаний, способной отразить целостность, динамичность и системность окружающего его объективного мира.

Смена педагогических парадигм, обуславливающих развитие высшего образования, ставит перед высшей школой (в том числе и ВМО) задачу поиска новой образовательной модели, адекватной новым психолого-педагогическим подходам в образовании.

Такая модель может быть признана успешной, если выпускник будет обладать характеристиками (качествами, свойствами), задаваемыми личностно-ориентированной и междисциплинарной концепциями образования.

В ее рамках процесс удовлетворения образовательных потребностей означает культурное становление человека, приобретение им черт культурного сознания.

П.С. Гуревич, анализируя понятие «культура», выделяет три подхода к ее пониманию [44]. В рамках первого из них – философско-антропологического – культурное развитие человека означает культивирование в нем человечности, т.е. максимально полное и разностороннее развитие всех возможностей, имеющихся у человека.

В рамках другого подхода – философско-исторического – культурное развитие – это всемерное развитие творческих сил человека, а в рамках третьего – социологического – оно предполагает поиск человеком смысла бытия, овладение ценностями, идеями, нормами, присвоение их, т.е. формирование этического (нравственного) мировоззрения [44].

Таким образом, культурное развитие человека предполагает реализацию в нем всех аспектов понимания культуры.

По мнению В.А. Аверина, для практики образования это означает, что цели культурного развития человека, а значит, и цели образования должны формулироваться в виде некоторых системных качеств, вобравших в себя все частные параметры каждого из трех аспектов культуры [40].

Следствием максимально полного и разностороннего развития человеком всех своих возможностей является самодостаточность человека, в основе которого лежит развитое самосознание.

Как говорил Сократ, «кто знает себя, тот знает, что для него полезно, и ясно понимает, что он может и чего не может».

По мнению Ю.Н. Кулюткина, независимость и самостоятельность – необходимые качества творческой личности [45].

Таким образом, развитие творческих сил человека находит свое выражение в его самостоятельности.

Среди актуальных ценностей культуры первое место принадлежит возможности выбора, тем более что само культурное развитие – это и возможность проявления творчества.

В.Э. Соколов считает, что «Культура есть там, где есть суверенность разума и свобода мысли» [46]. В психологическом плане означает наличие у человека свободы и самостоятельности.

Однако свобода и самостоятельность, не связанные с ответственностью, переходят в свою противоположность – анархию, бунт, своеволие.

Свободное, самостоятельное и самодостаточное поведение, не ограничивающее при этом прав другого — это поведение совестливого человека.

В. Франкл отмечал, что «воспитание должно быть направлено на то, чтобы не только передавать знания, но и оттачивать совесть так, чтобы человеку хватило чуткости расслышать требование, содержащееся в каждой отдельной ситуации» [47].

Сказанное означает, что идеал культуры – культурный человек – это свободный, самостоятельный, самодостаточный и совестливый человек.

Наличие этих качеств является необходимым условием формирования оптимистического мировоззрения, поскольку оно ориентирует человека на духовное и нравственное самосовершенствование как на решающую цель культуры.

Эти цели-ценности определяют сущностные черты культурологической доктрины высшего медицинского образования и основных психолого-педагогических концепций, раскрывающих ее содержание, поскольку именно в рамках культурного развития возможно становление человека.

Мы разделяем точку зрения В.А. Аверина относительно целей культурного развития человека, совпадающих с целями образования.

Таким образом, культурологическая доктрина ВМО должна стать методологической основой для успешного разрешения имеющихся противоречий и дальнейшего поступательного развития высшей медицинской школы.

В рамках проблемы конкурентоспособности с учетом культурологического подхода к ВМО конкурентоспособность студента и выпускника медицинского университета должна основываться на культурном сознании, обеспечивающим реализацию самодостаточности, самостоятельности, свободы и совестливости, как базовых качеств.

На основе этих качеств, в свою очередь, через организацию конкурентоспособной деятельности и поведения должны формироваться, развиваться и реализовываться многочисленные личностные характеристики учащихся.

Структура конкурентоспособности

Определение структуры конкурентоспособности предполагает упорядочивание качеств и параметров, ее характеризующих, в соответствующую теоретическую модель.

По мнению В.И. Шаповалова, такая модель должна включать сущностные признаки и структурные компоненты конкурентоспособности и соответствующий набор параметров, конкретизирующих содержание структурных компонентов [10].

На основе анализа теоретических работ по психологии личности (А.А. Бодалев, Е.А. Климов, Б.Ф. Ломов, Л.М. Митина, С.Л. Рубинштейн и др.) он предложил в качестве сущностных следующие признаки конкурентоспособности:

- интеллектуальный потенциал,
- самоактуализацию,
- адекватную самооценку,
- самообучение,
- коммуникабельность,
- интернальность,
- нравственный императив,
- способность принимать ответственные решения,
- ценностно-ориентированную адекватность,
- готовность к профессиональному самоопределению.

С позиций структурно-функционального подхода В.И. Шаповалов выделил следующие компоненты конкурентоспособности: 1) парадигмально-прогностический, 2) информационно-содержательный, 3) операционально-деятельностный, 4) мотивационно-ценностный и 5) эмоционально-волевой.

Каждый из компонентов, по его мнению, является относительно самостоятельной подструктурой, которая в то же время подчиняется общим законам развития личности и воплощает в себе единство сознания, деятельности и общественных отношений.

Парадигмально-прогностический компонент предполагает выявление личностных перспектив конкурентоспособного поведения (КС-поведения), самосовершенствование в соответствии с идеальной моделью КС-поведения.

Информационно-содержательный компонент образует комплекс знаний, связанных с «Я-концепцией», определением стратегии и тактики КС-поведения, принятием решения, самооценкой, коммуникативными и регулятивными действиями.

Операционально-деятельностный компонент составляют умения и навыки познавательного, коммуникативного, регулятивного и иного характера, определяющие успешность КС-поведения.

Мотивационно-ценностный компонент отражает ценностные ориентации личности, стремление к нравственному самосовершенствованию, позитивную установку на различные виды социально значимой активности, потребности самоактуализации, самоутверждения, самовыражения, саморазвития.

Эмоционально-волевой компонент включает ответственность, самостоятельность, инициативность, уверенность в себе, сопереживание, самоконтроль [10].

С.Ю. Лаврентьев и Д.А. Крылов выделили следующие основные компоненты конкурентоспособности будущего специалиста:

1) мотивационно-потребностный (ценностные мотивы: позитивное стремление к различным видам социальной профессионально значимой активности; устойчивые потребности саморазвития, самоутверждения, самоактуализации, самовыражения);

2) эмоционально-волевой (устойчивое состояние, характеризующее присутствие осознанного стабильного положительного отношения к профессиональной деятельности; произвольное регулирование социально-профессиональной деятельности через проявление инициативы, самостоятельности, осознанного планирования своих действий, осуществление

самоконтроля, стимуляции собственного развития);

3) информационно-содержательный (знания основных категорий, принципов и закономерностей педагогической деятельности; восприятие и преобразование информации о сущности педагогической профессии имеет практически-смысловой характер, владение системой личностно значимых знаний и умений, принятия решений, самопознания и самооценки своего профессионального потенциала);

4) операционно-практический (включает стремление к самостоятельной деятельности, творческое применение знаний, умений на практике, осознанная способность в преодолении трудностей, навыки познавательного, регулятивного, коммуникативного и иного характера, определяющие успешность конкурентоспособного поведения) [37].

По мнению Д.А. Коноплянского, структура конкурентоспособности студента УВО может включать в себя следующие компоненты:

1) мотивационный компонент (мотивы успеха, личностного достижения, профессионального выбора, профессиональная направленность, ценностные ориентации, эмоционально-волевые качества и другие социально-психологические характеристики личности, увлеченность процессом формирования конкурентоспособности);

2) содержательный компонент (знания характеристик конкурентоспособности, знания о способах осуществления проектной деятельности, о путях и методах достижения успеха, адекватность смысловых ориентаций ситуациям и обстоятельствам, максимальное использование собственных внутренних резервов личности);

3) операционный компонент (умения интеллектуальные, творческие, проектировочные: участие в проектной, научно-исследовательской деятельности, самостоятельное планирование познавательной деятельности, создание собственных проектов, формулирование полученных результатов и т.п.; информационно-коммуникативные: поиск и привлечение нужной информации, оценивание достоверности информации, умение обосновать суждение, владение основными видами публичных выступлений и т.п.; вовлеченность студентов в конкурентную, активную, творческую, созидательную деятельность) [48].

С.А. Хазова считает, что конкурентоспособность специалиста как интегративную его характеристику можно представить в виде совокупности следующих компонентов:

1) акмеологическая направленность личности (профессиональное и общесоциальное содержание): профессиональные и социальные ценностные ориентации, профессиональное и социальное целеполагание, мотивация профессиональной деятельности и социального взаимодействия, стремление к профессиональному и социальному успеху;

2) компетентность личности (профессиональная и внепрофессиональная, ключевая): социально- и профессионально важные знания, умения, опыт поведения, деятельности и общения, характеристики мышления;

3) конкурентоопределяющие личностные качества (профессионально- и социально значимые личностные качества): характерологические качества, способности, необходимые для эффективного осуществления профессиональной деятельности и социального взаимодействия [49].

По нашему мнению, наиболее целесообразно при изучении конкурентоспособности студентов медицинского университета в качестве рабочей использовать модель конкурентоспособности С.А. Хазовой, так как она обеспечивает системное представление о многочисленных качествах конкурентоспособной личности.

Характеристика конкурентоспособной личности

В.И. Андреев выделил десять стержневых и приоритетных качеств конкурентоспособной личности: 1) четкость целей и ценностных ориентаций; 2) трудолюбие; 3) творческое отношение к делу; 4) способность к риску; 5) независимость; 6) способность быть лидером; 7) стремление к непрерывному саморазвитию; 8) стрессоустойчивость; 9) стремление к непрерывному профессиональному росту; 10) стремление к высокому качеству конечного продукта своего труда [15].

По мнению Н.Я. Гарафутдиновой, современная модель конкурентоспособности должна включать следующие основные свойства:

- ценность целей и ценностных ориентаций;

- трудолюбие;
- творческое отношение к делу;
- способность к риску;
- независимость в принятии решений;
- способность быть лидером;
- способность к непрерывному саморазвитию;
- стремление к профессиональному росту;
- стремление к высокому качеству конечного продукта;
- стрессоустойчивость [33].

Л.П. Гимпель к основным свойствам и качествам конкурентоспособной личности отнесла: ответственность; трудолюбие; наличие достойной цели и ценностных ориентаций; высокую мотивацию профессиональной деятельности; уверенность; целеустремленность; инициативность; гибкость ума; развитость профессионального мышления; способность к рефлексии; настойчивость; творческое отношение к делу; коммуникабельность; независимость в принятии решений; готовность стать лидером; потребность в саморазвитии; способность к самоорганизации; стремление к самореализации, профессиональному и личностному росту; ориентацию на высокое качество конечного продукта; эмпатию; стрессоустойчивость; физическое здоровье [24].

Н.В. Борисова среди значимых личностных качеств выделила:

- 1) психологические (эмпатия, аутентичность, терпимость, развитость интуиции, стрессоустойчивость);
- 2) мыслительные (аналитичность, быстрота реакции, наблюдательность, критичность и целостность мышления);
- 3) поведенческие (коммуникабельность, способность идти на риск, ответственность, способность руководить и подчиняться [50].

Основными инвариантными характеристиками конкурентоспособного специалиста, по мнению Д.А. Коноплянского, являются:

- высокий уровень общего образования, культуры;
- широкая информационная, общеобразовательная, общетехническая, компьютерная, экономическая, правовая, психологическая подготовка в сочетании с глубокими узкопрофессиональными, узкопрофильными знаниями;
- профессиональная компетентность,

высокое профессиональное мастерство и качество труда;

- способность самостоятельно принимать решения, предвидеть их возможный экономический социальный результат и нести ответственность за принимаемые решения и результаты своей деятельности;

- мобильность, коммуникабельность;

- умение вести здоровый образ жизни, включая культуру поведения, питания, личной гигиены [48].

Л.М. Митина выделила интегральные характеристики конкурентоспособной личности: направленность, компетентность, гибкость.

Данные характеристики являются формой проявления творческого потенциала человека, его образа мыслей, отношения к различным социальным ценностям, его отношения к себе и другим людям.

Высокий уровень развития интегральных характеристик личности оказывает влияние на эффективность совместной работы.

Направленность конкурентоспособной личности – это система эмоционально-ценностных отношений, задающих иерархическую структуру доминирующих мотивов личности и побуждающих ее к самоутверждению в деятельности и к самореализации в поведении.

Компетентность конкурентоспособной личности включает в себя две подструктуры:

- 1) деятельностную (знания, умения, навыки и способы осуществления профессиональной деятельности);

- 2) коммуникативную (знания, умения, навыки и способы осуществления делового общения).

Гибкость – способность личности адаптироваться к изменениям, которые могут произойти неожиданно. Гибкость – это разнообразие и адекватность, проявляемые как во внешних (двигательных) формах активности, так и во внутренних (психических). Она представляет собой гармоничное сочетание интеллектуальной, эмоциональной и поведенческой гибкости [17].

Среди подходов к изучению отдельных качеств конкурентоспособной личности можно отметить последний, так как он выделяет интегральные характеристики личности, обеспечивающие формирование ее конкурентоспособности. Это, в свою очередь, отвечает

принципу системности, который необходимо соблюдать при изучении личностных качеств человека.

Конкурентоспособность деятельности и поведения личности

Наличие определенных качеств, характеризующих личность как конкурентоспособную, обеспечивает конкурентоспособность ее деятельности и поведения.

По нашему мнению, наиболее наглядно можно представить практическую реализацию конкурентоспособной личности в деятельности и поведении, используя подход С.Д. Резника и А.А. Сочиловой. Они считают, что студентам необходимо дать «целостную картину управления своей личной конкурентоспособностью», что «позволяет освоить технологии самообеспечения личной конкурентоспособности на основе формирования стратегических и тактических механизмов самореализации» [35].

К отдельным аспектам стратегических механизмов самореализации они относят: 1) получение фундаментальных знаний по направлению обучения; 2) постоянное стремление к успеху; 3) развитие навыков реальной организаторской деятельности; 4) развитие предпринимательских способностей; 5) освоение будущей профессиональной деятельности с первого дня обучения в университете; 6) постоянное формирование и развитие долговременных деловых связей; 7) наличие и реализация собственного плана жизни; 8) повышение личной работоспособности; 9) обеспечение семейного благополучия; 10) постоянную заботу о повышении собственной репутации; 11) жизненное везение и удача; 12) постоянный самоконтроль результатов и процессов личной деятельности.

В качестве отдельных аспектов тактических механизмов самореализации они выделяют: 1) освоение технологий обучения в университете; 2) личную организованность: умение жить и работать по системе; 3) планирование своих дел: на год, месяц, неделю и день; 4) стремление быть интересным; 5) стремление быть привлекательным.

При реализации данного подхода к конкурентоспособности в деятельности и поведении студентов, с нашей точки зрения, обя-

зательно необходимо учитывать специфику медицинской субкультуры: в основе самореализации студентами себя как конкурентоспособной личности должно лежать культурное сознание.

Заключение

Обзор литературы по проблеме конкурентоспособности позволяет сделать несколько выводов.

1. Методологической основой для изучения и формирования конкурентоспособности студентов медицинского университета должен стать культурологический подход, при котором системообразующими качествами личности выступают самодостаточность, самостоятельность, свобода и совестливость как продукты культурного сознания.

2. Для изучения конкурентоспособности студентов медицинского университета наиболее целесообразно в качестве рабочей использовать модель конкурентоспособности С.А. Хазовой, включающую в себя три компонента: акмеологическую направленность личности, компетентность личности и конкурентоопределяющие личностные качества.

3. В исследовании отдельных качеств конкурентоспособной личности студентов-медиков можно руководствоваться моделью Л.М. Митиной, выделившей три интегральные характеристики конкурентоспособной личности: направленность, компетентность, гибкость.

4. При формировании конкурентоспособного поведения и деятельности студентов медицинского университета целесообразно придерживаться подхода С.Д. Резника и А.А. Сочиловой, позволяющего освоить технологии самообеспечения личной конкурентоспособности на основе формирования стратегических и тактических механизмов самореализации.

Литература

1. Кройтор, С. Н. Высшее образование РБ в мировом контексте: проблемы повышения качества и конкурентоспособности / С. Н. Кройтор // Диалог цивилизаций в условиях глобальной экологической нестабильности : материалы Междунар. науч. конф. молодых ученых, Минск, 24 мая 2012 г. – Минск : БГУ, 2013. – С. 361–364.
2. Кодекс Республики Беларусь об образовании : с изм. и доп., внесен. Законом Респ. Беларусь от 4 янв. 2014 г. – Минск : Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь, 2014. – 399 с.
3. Ansoff, I. H. Strategic management / I. H. Ansoff. – New York : John Wiley & Sons, Incorporated, 1979. – 236 p.
4. Weissmann, A. Die großen Strategien für den Mittelstand. Die erfolgreichen Unternehmer verraten ihre Rezepte / A. Weissmann. – Frankfurt a M. ; New York : Campus Verlag, 2006. – 192 p.
5. Woodcock, M. The Unblocked Manager: a Practical Guide to Self-Development / M. Woodcock, D. Francis. – Aldershot, United Kingdom : Gower Publishing Ltd, 1982. – 320 p.
6. Дятлов, С. А. Основы теории человеческого капитала / С. А. Дятлов. – Санкт-Петербург : Изд-во СПбУЭФ, 1994. – 160 с.
7. Попова, Е. Б. Конкуренция. Психология победы в бизнесе и жизни / Е. Б. Попова. – Санкт-Петербург : Питер, 2002. – 251 с.
8. Травин, В. В. Менеджмент персонала предприятия : учеб. практ. пособие / В. В. Травин, В. А. Дятлов. – 5-е изд. – Москва : Дело, 2003. – 272 с.
9. Фатхутдинов, Р. А. Стратегическая конкурентоспособность : учебник / Р. А. Фатхутдинов. – Москва : Экономика, 2005. – 504 с.
10. Шаповалов, В. И. Конкурентоспособность личности в парадигме инновационного педагогического менеджмента / В. И. Шаповалов // Ярослав. пед. вестн. – 2003. – № 4. – С. 61–69.
11. Загвязинский, В. И. Теория обучения: современная интерпретация / В. И. Загвязинский. – Москва : Академия, 2001. – 192 с.
12. Кузьмина, Н. В. Профессионализм личности преподавателя и мастера производственного обучения / Н. В. Кузьмина. – Москва : Высш. шк., 1990. – 119 с.
13. Никандров, Н. Д. Формирование личности молодого человека в школе и вузе: ценностный подход / Н. Д. Никандров // Формирование личности молодого человека в школе и вузе. – Владивосток, 2000. – С. 6–19.
14. Щербаков, А. И. Совершенствование системы психолого-педагогического образования будущего учителя / А. И. Щербаков // Вопр. психологии. – 1981. – № 5. – С. 13–21.
15. Андреев, В. И. Конкурентология : учеб. курс для творч. развития конкурентоспособности / В. И. Андреев. – Казань : Центр инновац. технологий, 2004. – 467 с.
16. Митина, Л. М. Психология развития конкурентоспособной личности / Л. М. Митина. – Москва : МПСИ ; Воронеж : МОДЭК, 2002. – 400 с.
17. Глухов, А. А. Формирование конкурентоспособности личности студента в медицинском вузе / А. А. Глухов, Н. Т. Алексеева // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2014. – № 1. – С. 251–252.
18. Кулешова, А. Б. Шпаргалка по конкуренции : учеб. пособие / А. Б. Кулешова. – Москва : Велби, 2004. – 32 с.
19. Парыгин, Б. Д. Основы социально-психологической теории / Б. Д. Парыгин. – Москва : Мысль, 1971. –

- 352 с.
20. Томилов, В. В. Маркетинг рабочей силы : учеб. пособие / В. В. Томилов, Л. Н. Семеркова. – Санкт-Петербург : Изд-во СПбГУЭФ, 1997. – 184 с.
 21. Bern, S. L. Gender schema theory and its implications for child development: raising gender-aschematic children in a gender-schematic society / S. L. Bern // *The psychology of women: ongoing debates*. – New Haven : Yale University Press, 1987. – P. 226–245.
 22. Хазова, С. А. Конкурентоспособность специалистов по физической культуре и спорту / С. А. Хазова. – Краснодар ; Майкоп : Глобус, 2009. – 147 с.
 23. Тараканова, Е. В. Формирование конкурентоспособности специалиста на этапе профессиональной подготовки : практикум по соц.-психол. тренингу / Е. В. Тараканова, под ред. Б. Д. Парыгина. – Санкт-Петербург, 2000. – 352 с.
 24. Гимпель, Л. П. Конкурентоспособность как существенная характеристика творческой личности выпускника вуза / Л. П. Гимпель // *Актуальные направления и механизмы совершенствования образовательного процесса в высшей школе : материалы Междунар. науч.-практ. интернет-конф.*, Минск, 22–23 окт. 2014 г. – Минск : БГУ, 2014. – С. 14–19.
 25. Москалевич, Г. Н. Способы повышения конкурентоспособности выпускников экономических вузов на рынке труда / Г. Н. Москалевич // *Актуальные направления и механизмы совершенствования образовательного процесса в высшей школе : материалы Междунар. науч.-практ. интернет-конф.*, Минск, 22–23 окт. 2014 г. – Минск : БГУ, 2014. – С. 112–116.
 26. Босько, О. В. Подготовка конкурентоспособных кадров – необходимое условие инновационного развития государства / О. В. Босько // *Высшее техническое образование: проблемы и пути развития : материалы VII Междунар. науч.-метод. конф.*, Минск, 20–21 нояб. 2014 г. – Минск : БГУИР, 2014. – С. 257–258.
 27. Костюкевич, Е. К. Аспекты формирования контингента конкурентоспособных специалистов / Е. К. Костюкевич // *Высшее техническое образование: проблемы и пути развития : материалы VII Междунар. науч.-метод. конф.*, Минск, 20–21 нояб. 2014 г. – Минск : БГУИР, 2014. – С. 268–269.
 28. Куликов, С. С. Трёхэтапная подготовка конкурентоспособных специалистов в области информационных технологий / С. С. Куликов // *Высшее техническое образование: проблемы и пути развития : материалы VII Междунар. науч.-метод. конф.*, Минск, 20–21 нояб. 2014 г. – Минск : БГУИР, 2014. – С. 271–272.
 29. Устюшенко, Н. А. Роль научно-исследовательской работы студентов в формировании конкурентоспособных специалистов / Н. А. Устюшенко, Т. В. Борздова // *Инновационные процессы и корпоративное управление : материалы V междунар. заоч. науч.-практ. конф.*, Минск, 15–30 марта 2013 г. – Минск : Нац. б-ка Беларуси, 2013. – С. 399–407.
 30. Портер, М. Конкуренция : пер. с англ. / М. Портер. – Москва : Изд. дом «Вильямс», 2000. – 495 с.
 31. Прокопенко, С. А. Конкуренция и конкурентоспособность: проявление и сущность / С. А. Прокопенко // *Вестн. Кузбас. гос. тех. ун-та*. – 2001. – № 1. – С. 108–113.
 32. Власова, А. А. Формирование конкурентоспособности будущих педагогов : дис. ... канд. пед. наук : 13.00.01, 13.00.08 / А. А. Власова ; Калининград. гос. ун-т. – Калининград, 2002. – 181 с.
 33. Гарафутдинова, Н. Я. Конкурентоспособность будущего специалиста высшей квалификации как показатель качества ее подготовки / Н. Я. Гарафутдинова // *Вестн. Омск. ун-та*. – 1998. – Вып. 1. – С. 76–78.
 34. Жданко, Т. А. Образовательно-профессиональное пространство вуза как педагогическое условие формирования конкурентоспособности личности студента / Т. А. Жданко // *Magister Dixit*. – 2012. – № 2. – С. 259–279.
 35. Резник, С. Д. Личная конкурентоспособность студента: система и механизмы / С. Д. Резник, А. А. Соколова // *Изв. Пенз. гос. пед. ун-та им. В. В. Белинского*. – 2011. – № 24. – С. 408–416.
 36. Дмитриенко, Н. А. Формирование конкурентоспособной личности / Н. А. Дмитриенко // *Ист., филол., полит. и юрид. науки, культурология и искусствоведение. Вопр. теории и практики*. – 2011. – № 1. – С. 88–92.
 37. Лаврентьев, С. Ю. Формирование конкурентоспособности будущего специалиста в процессе профессиональной подготовки в вузе [Электронный ресурс] / С. Ю. Лаврентьев, Д. А. Крылов // *Современ. проблемы науки и образования*. – 2015. – № 1. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18305>. – Дата доступа: 02.03.2016.
 38. Валежанина, Т. В. Конкурентоспособность специалистов как вектор движения образования на пути к прогрессу / Т. В. Валежанина // *Проблемы и перспективы развития науки в начале третьего тысячелетия в странах СНГ : материалы XVI Междунар. науч.-практ. интернет-конф.*, Переяслав-Хмельницкий, 30–31 окт. 2013 г. : сб. науч. работ. – Переяслав-Хмельницкий, 2013. – С. 158–160.
 39. Яковец, Ю. В. Формирование постиндустриальной парадигмы: истоки и перспективы / Ю. В. Яковец // *Вопр. философии*. – 1997. – № 1. – С. 3–17.
 40. Аверин, В. А. Психология в структуре высшего медицинского образования : автореф. дис. ... д-ра психол. наук : 19.00.07 / В. А. Аверин ; Санкт-Петербург. гос. ун-т. – Санкт-Петербург, 1997. – 34 с.
 41. Корнилова, Т. В. Сравнение личностных особенностей российских и американских студентов (по опроснику А. Эдвардса) / Т. В. Корнилова, Е. Л. Григоренко // *Вопр. психологии*. – 1995. – № 5. – С. 108–115.
 42. Матросов, В. Л. Ведущий педагогический вуз России: проблемы и перспективы развития / В. Л. Матросов // *Magister*. – 1995. – № 5. – С. 1–10.
 43. Зинченко, В. П. Человек развивающийся. Очерки российской психологии / В. П. Зинченко, Е. Б. Моргунов. – Москва : Тривола, 1994. – 304 с.
 44. Гуревич, П. С. Философия культуры : пособие для гуманитар. вузов / П. С. Гуревич. – Москва : Аспект-Пресс, 1994. – 317 с.
 45. Кулюткин, Ю. Н. Мышление и личность / Ю. Н. Кулюткин. – Санкт-Петербург : Кримас+, 1995. – 22 с.

46. Соколов, Э. В. Понятие, сущность и основные функции культуры : учеб. пособие / Э. В. Соколов. – Ленинград : ЛГИК, 1989. – 82 с.
47. Франкл, В. Человек в поисках смысла / В. Франкл. – Москва : Прогресс, 1990. – 366 с.
48. Коноплянский, Д. А. Формирование конкурентоспособности студентов вуза / Д. А. Коноплянский // Успехи современ. естествознания. – 2007. – № 11. – С. 42–43.
49. Хазова, С. А. Конкурентоспособность специалистов как акмеологическая категория / С. А. Хазова // Вестн. Адыгей. гос. ун-та. Сер. 3. Педагогика и психология. – 2009. – № 3. – С. 298–306.
50. Гимпель, Л. П. Конкурентоспособность как сущностная характеристика творческой личности выпускника вуза / Л. П. Гимпель // Актуальные направления и механизмы совершенствования образовательного процесса в высшей школе : материалы Междунар. науч.-практ. интернет-конф., Минск, 22–23 окт. 2014 г. – Минск : БГУ, 2014. – С. 14–19.

Поступила 17.12.2015 г.

Принята в печать 19.02.2016 г.

References

1. Kroytor SN. Vysshee obrazovanie RB v mirovom kontekste: problemy povysheniia kachestva i konkurentosposobnosti [The higher education of RB in a world context: problems of improvement of quality and competitiveness]. V: Dialog tsivilizatsii v usloviakh global'noi ekologicheskoi nestabil'nosti: materialy Mezhdunar nauch konf molodykh uchenykh, Minsk, 24 maia 2012 g. Minsk, RB: BGU; 2013. P. 361-4.
2. Kodeks Respubliki Belarus' ob obrazovanii [The code of Republic of Belarus about education]: s izm i dop, vnesen Zakonom Resp Belarus' ot 4 ianv 2014 g. Minsk, RB: Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'; 2014. 399 p.
3. Ansoff IH. Strategic management. New York: John Wiley & Sons, Incorporated; 1979. 236 p.
4. Weissmann A. Die großen Strategien für den Mittelstand. Die erfolgreichen Unternehmer verraten ihre Rezepte. Frankfurt a M, New York: Campus Verlag; 2006. 192 p.
5. Woodcock M, Francis D. The Unblocked Manager: a Practical Guide to Self-Development. Aldershot, United Kingdom: Gower Publishing Ltd; 1982. 320 p.
6. Diatlov SA. Osnovy teorii chelovecheskogo kapitala [Bases of the theory of the human capital]. Saint-Petersburg, RF: Izd-vo SPbUEF; 1994. 160 p.
7. Popova EB. Konkurentsia. Psikhologiya pobedy v biznese i zhizni [Competition. Psychology of a victory in business and life]. Saint-Petersburg, RF: Piter; 2002. 251 p.
8. Travin VV, Diatlov VA. Menedzhment personala predpriiatiia [Management of personnel of the enterprise]: ucheb prakt posobie. 5-e izd. Moscow, RF: Delo; 2003. 272 p.
9. Fatkhutdinov RA. Strategicheskaya konkurentosposobnost' [Strategic competitiveness]: uchebnik. Moscow, RF: Ekonomika; 2005. 504 p.
10. Shapovalov VI. Konkurentosposobnost' lichnosti v paradigme innovatsionnogo pedagogicheskogo menedzhmenta [Competitiveness of the personality in a paradigm of innovative pedagogical management]. Iaroslav Ped Vestn. 2003;(4):61-9.
11. Zagviiazinskiy VI. Teoriia obucheniia: sovremennaya interpretatsiia [Theory of training: modern interpretation]. Moscow, RF: Akademiia; 2001. 192 p.
12. Kuzmina NV. Professionalizm lichnosti prepodavatel'ia i mastera proizvodstvennogo obucheniia [Professionalism of the identity of the teacher and training officer]. Moscow, RF: Vyssh shk; 1990. 119 p.
13. Nikandrov ND. Formirovanie lichnosti mladogo cheloveka v shkole i vuze: tsennostnyi podkhod [Formation of the identity of the young man at school and higher education institution: valuable approach]. V: Formirovanie lichnosti mladogo cheloveka v shkole i vuze. Vladivostok, RF; 2000. P. 6-19.
14. Shcherbakov AI. Sovershenstvovanie sistemy psikhologo-pedagogicheskogo obrazovaniia budushchego uchitel'ia [Improvement of system of psychology and pedagogical education of future teacher]. Vopr Psikhologii. 1981;(5):13-21.
15. Andreev VI. Konkurentologiya [Konkurentologiya]: ucheb kurs dlia tvorch razvitiia konkurentosposobnosti. Kazan, RF: Tsentr innovats tekhnologii; 2004. 467 p.
16. Mitina LM. Psikhologiya razvitiia konkurentosposobnoi lichnosti [Psychology of development of the competitive personality]. Moscow, RF: MPSI; Voronezh, RF: MODEK; 2002. 400 p.
17. Glukhov AA, Alekseeva NT. Formirovanie konkurentosposobnosti lichnosti studenta v meditsinskoi shkole [Formation of competitiveness of the identity of the student in medical school]. Mezhdunar Zhurn Priklad i Fundam Issled. 2014;(1):251-2.
18. Kuleshova AB. Shpargalka po konkurentsii [Crib on the competition]: ucheb posobie. Moscow, RF: Velbi; 2004. 32 p.
19. Parygin BD. Osnovy sotsial'no-psikhologicheskoi teorii [Bases of the social and psychological theory]. Moscow, RF: Mysl'; 1971. 352 p.
20. Tomilov VV, Semerkova LN. Marketing rabochei sily [Marketing of labor]: ucheb posobie. Saint-Petersburg: Izd-vo SPbGUEF; 1997. 184 p.
21. Bern SL. Gender schema theory and its implications for child development: raising gender-aschematic children in a gender-schematic society. In: The psychology of women: ongoing debates. New Haven: Yale University Press; 1987. P. 226-45.
22. Khazova SA. Konkurentosposobnost' spetsialistov po fizicheskoi kul'ture i sportu [Competitiveness of specialists in physical culture and sport]. Krasnodar, RF; Maikop, RF: Globus; 2009. 147 p.
23. Tarakanova EV, Parygin BD, red. Formirovanie konkurentosposobnosti spetsialista na etape professional'noi podgotovki [Formation of

- competitiveness of the expert at a stage of vocational training]: praktikum po sots-psikhologicheskoi trenirovke. Saint-Petersburg, RF; 2000. 352 p.
24. Gimpel LP. Konkurentosposobnost' kak sushchnostnaia kharakteristika tvorcheskoi lichnosti vypusknika vuza [Competitiveness as intrinsic characteristic of the creative person of the university graduate]. V: Aktual'nye napravleniia i mekhanizmy sovershenstvovaniia obrazovatel'nogo protsessa v vysshei shkole: materialy Mezhdunar nauch-prakt internet-konf, Minsk, 22–23 okt 2014 g. Minsk, RB: BGU; 2014. P. 14–9.
 25. Moskalevich GN. Sposoby povysheniia konkurentosposobnosti vypusknikov ekonomicheskikh vuzov na rynke truda [Ways of increase of competitiveness of graduates of economic higher education institutions in labor market]. V: Aktual'nye napravleniia i mekhanizmy sovershenstvovaniia obrazovatel'nogo protsessa v vysshei shkole: materialy Mezhdunar nauch-prakt internet-konf, Minsk, 22–23 okt 2014 g. Minsk, RB: BGU; 2014. P. 112–6.
 26. Bosko OV. Podgotovka konkurentosposobnykh kadrov – neobkhodimoe uslovie innovatsionnogo razvitiia gosudarstva [Preparation of competitive shots – a necessary condition of innovative development of the state]. V: Vysshee tekhnicheskoe obrazovanie: problemy i puti razvitiia: materialy VII Mezhdunar nauch-metod konf, Minsk, 20–21 noiab 2014 g. Minsk, RB: BGU; 2014. P. 257–8.
 27. Kostyukevich EK. Aspekty formirovaniia kontingenta konkurentosposobnykh spetsialistov [Aspects of formation of the contingent of competitive experts]. Vysshee tekhnicheskoe obrazovanie: problemy i puti razvitiia: materialy VII Mezhdunar nauch-metod konf, Minsk, 20–21 noiab 2014 g. Minsk, RB: BGU; 2014. P. 268–9.
 28. Kulikov SS. Trekhetapnaia podgotovka konkurentosposobnykh spetsialistov v oblasti informatsionnykh tekhnologii [Three-stage training of competitive experts in the field of information technologies]. V: Vysshee tekhnicheskoe obrazovanie: problemy i puti razvitiia: materialy VII Mezhdunar nauch-metod konf, Minsk, 20–21 noiab 2014 g. Minsk, RB: BGU; 2014. P. 271–2.
 29. Ustyushenko NA, Borzdova TV. Rol' nauchno-issledovatel'skoi raboty studentov v formirovanii konkurentosposobnykh spetsialistov [Role of research work of students in formation of competitive experts]. V: Innovatsionnye protsessy i korporativnoe upravlenie: materialy V mezhdunar zaoch nauch-prakt konf, Minsk, 15–30 marta 2013 g. Minsk, RB: Nats b-ka Belarusi, 2013. P. 399–407.
 30. Porter M. Konkurentsiia [Competition]: per s angl. Moscow, RF: Izd dom Vil'iams; 2000. 495 p.
 31. Prokopenko SA. Konkurentsiia i konkurentosposobnost': proiavlenie i sushchnost' [Competition and competitiveness: manifestation and essence]. Vestn Kuzbas Gos Tekh Un-ta. 2001;(1):108–3.
 32. Vlasova AA; Kaliningrad Gos Un-t. Formirovanie konkurentosposobnosti budushchikh pedagogov [Formation of competitiveness of future teachers]: dis ... kand ped nauk: 13.00.01, 13.00.08. Kaliningrad, RF; 2002. 181 p.
 33. Garafutdinova NYa. Konkurentosposobnost' budushchego spetsialista vysshei kvalifikatsii kak pokazatel' kachestva ee podgotovki [Competitiveness of future expert of the top skills as indicator of quality of her preparation]. Vestn Omsk Un-ta. 1998;(Vyp 1):76–8.
 34. Zhdanko TA. Obrazovatel'no-professional'noe prostranstvo vuza kak pedagogicheskoe uslovie formirovaniia konkurentosposobnosti lichnosti studenta [Educational and professional space of higher education institution as pedagogical condition of formation of competitiveness of the identity of the student]. Magister Dixit. 2012;(2):259–79.
 35. Reznik SD, Sochilova AA. Lichnaia konkurentosposobnost' studenta: sistema i mekhanizmy [Personal competitiveness of the student: system and mechanisms]. Izv Penz Gos Ped Un-ta im VV Belinskogo. 2011;(24):408–16.
 36. Dmitrienko NA. Formirovanie konkurentosposobnoi lichnosti [Formation of the competitive personality]. Ist Filosof Polit i Iurid nauki Kul'turologiia i iskusstvovedenie. Vopr Teorii i Praktiki. 2011;(1): 88–92.
 37. Lavrentyev SYu, Krylov DA. Formirovanie konkurentosposobnosti budushchego spetsialista v protsesse professional'noi podgotovki v vuze [Formation of competitiveness of future expert in the course of vocational training in higher education institution] [Elektronnyi resurs]. Sovremen Problemy Nauki i Obrazovaniia. 2015;(1). Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18305>. Data dostupa: 02.03.2016.
 38. Valezhanina TV. Konkurentosposobnost' spetsialistov kak vektor dvizheniia obrazovaniia na puti k progressu [Competitiveness of experts as a vector of the movement of education on the way to progress]. V: Problemy i perspektivy razvitiia nauki v nachale tret'ego tysiacheletii v stranakh SNG: materialy XVI Mezhdunar nauch-prakt internet-konf. Pereiaslav-Khmelnitskii, 30–31 okt 2013 g: sb nauch rabot. Pereiaslav-Khmelnitsky, Ukraine; 2013. P. 158–60.
 39. Yakovets YuV. Formirovanie postindustrial'noi paradigmy: istoki i perspektivy [Formation of a post-industrial paradigm: sources and prospects]. Vopr Filosofii. 1997;(1):3–17.
 40. Averin VA; Sankt-Peterburg Gos Un-t. Psikhologiiia v strukture vysshego meditsinskogo obrazovaniia [Psychology in structure of the higher medical education]: avtoref dis ... d-ra psikholog. Saint-Petersburg; 1997. 34 p.
 41. Kornilova TV, Grigorenko EL. Sravnenie lichnostnykh osobennostei rossiiskikh i amerikanskikh studentov (po oprosniku A. Edvardsa) [Comparison of personal features of the Russian and American students (on A. Edwards's questionnaire)]. Vopr Psikhologii. 1995;(5):108–15.
 42. Matrosov VL. Vedushchii pedagogicheskii vuz Rossii: problemy i perspektivy razvitiia [Leading pedagogical higher education institution of Russia: problems and prospects of development]. Magister. 1995;(5):1–10.
 43. Zinchenko VP, Morgunov EB. Chelovek razvivaiushchii. Ocherki rossiiskoi psikhologii [The person developing. Sketches of the Russian psychology]. Moscow, RF: Trivola; 1994. 304 p.

44. Gurevich PS. Filosofiia kul'tury [Culture philosophy]: posobie dlia gumanitar vuzov. Moscow, RF: Aspekt-Press; 1994. 317 p.
45. Kulyutkin YuN. Myshlenie i lichnost' [Thinking and personality]. Saint-Petersburg, RF: Krismas+; 1995. 22 p.
46. Sokolov EV. Poniatie, sushchnost' i osnovnye funktsii kul'tury [Concept, essence and main functions of culture]: ucheb posobie. Leningrad, RF: LGIK; 1989. 82 p.
47. Frankl V. Chelovek v poiskakh smysla [The person in search of sense]. Moscow, RF: Progress; 1990. 366 p.
48. Konoplyanskiy DA. Formirovanie konkurentosposobnosti studentov vuza [Formation of competitiveness of students of higher education institution]. Uspekhi Sovremen Estestvoznaniia. 2007;(11):42-3.
49. Khazova SA. Konkurentosposobnost' spetsialistov kak akmeologicheskaiia kategoriia [Competitiveness of experts as akmeologicheskyy category]. Vestn Adygei Gos Un-ta Ser 3 Pedagogika i Psikhologiya. 2009;(3):298-306.
50. Gimpel LP. Konkurentosposobnost' kak sushchnostnaia kharakteristika tvorcheskoi lichnosti vypusknika vuza [Competitiveness as intrinsic characteristic of the creative person of the university graduate]. V: Aktual'nye napravleniia i mekhanizmy sovershenstvovaniia obrazovatel'nogo protsessa v vysshei shkole: materialy Mezhdunar nauch-prakt internet-konf, Minsk, 22-23 okt 2014 g. Minsk, RB: BGU; 2014. P. 14-9.

Received 17.12.2015

Accept 19.02.2016

Сведения об авторах:

Церковский А.Л. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой психологии и педагогики УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра психологии и педагогики.
E-mail: tserkovsky.vsmu@gmail.com – Церковский Александр Леонидович.

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

Поздравляем с получением третьей премии Специального фонда Президента Республики Беларусь по социальной поддержке одаренных учащихся и студентов для педагогических, научных работников и иных лиц, внесших особый вклад в развитие способностей одаренных учащихся и студентов, по итогам 2014/2015 учебного года:

Кабанову Арину Александровну, доцента кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии, к.м.н.;

Луда Николая Григорьевича, заведующего кафедрой онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, д.м.н., профессора.

Решением облисполкома №38 от 27 января 2016 года заведующему кафедрой инфекционных болезней профессору Заслуженному деятелю науки Республики Беларусь **Семенову Валерию Михайловичу** присвоено почетное звание «Человек года Витебщины» за 2015 год. От души поздравляем, гордимся и желаем дальнейших успехов!

ИТОГИ РАБОТЫ ВГМУ В 2015 ГОДУ

19 января в актовом зале нашего университета состоялось торжественное собрание по итогам работы ВГМУ в 2015 году и постановке задач на год 2016. Этой теме был посвящен доклад ректора университета профессора Анатолия Тадеушевича Щастного. Затем на основании Положения «О человеке года ВГМУ» и Положения «О кафедре года ВГМУ», утвержденных Советом университета и по результатам работы комиссии по подведению итогов были объявлены победители по следующим номинациям:

За добросовестный труд и на основании рейтинга профессорско-преподавательского состава по итогам 2014-2015 учебного года по блоку «Продуктивность и качество учебно-организационно-методической деятельности» наградить в номинации «**Лучший преподаватель**» следующих сотрудников университета:

Беляеву Людмилу Евгеньевну, заведующую кафедрой патологической физиологии;

Кузьменко Елену Викторовну, старшего преподавателя кафедры стоматологии детского возраста и ЧЛХ;

Шаркову Людмилу Ивановну, доцента кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии.

За добросовестный труд и на основании рейтинга профессорско-преподавательского состава по итогам 2014-2015 учебного года по блоку «**Продуктивность и качество учебно-организационно-методической деятельности**» наградить в номинации «**Лучший молодой преподаватель**»:

Каткову Елену Николаевну, ассистента кафедры токсикологической и аналитической химии.

За вклад в развитие и внедрение новых медицинских технологий в здравоохранение наградить следующих сотрудников университета:

Жаркову Ольгу Александровну, заведующую кафедрой стоматологии детского возраста и ЧЛХ кандидата медицинских наук;

Косинца Владимира Александровича, профессора кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии;

Окорокова Александра Николаевича, профессора кафедры терапии №2 ФПК и ПК;

Штурича Ивана Павловича, доцента кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии.

Признать победителем в номинации «**Ученый года**» Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета:

Окулича Виталия Константиновича, доцента кафедры клинической микробиологии.

Признать победителем в номинации **«Молодой ученый года»** Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета:

Лысенко Ольгу Викторовну, доцента кафедры акушерства и гинекологии.

Признать победителем в номинации **«Лучший изобретатель и рационализатор года»** Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета:

Фомина Анатолия Викторовича, профессора кафедры факультетской хирургии.

Признать победителем в номинации **«Кафедра 2015 года»** Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета:

кафедру промышленной технологии с курсом ФПК и ПК (заведующая кафедрой Хишова Ольга Михайловна).

Признать победителем в номинации **«Человек 2015 года»** Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета:

Дивакову Татьяну Семеновну, заведующую кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПК.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения — 3 страницы, обзор литературы — 15 страниц.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; фамилию и инициалы автора (авторов), название; введение, основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи (не более 40-45 знаков); ключевые слова (не более 6), официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс

и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список печатается как отдельный раздел рукописи. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального сниже-

ния неполноты или неточности информации в приводимых приставных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго экземпляра статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи научных статей, поступающие в редакцию журнала, регистрируются, проходят первичную экспертизу и рецензирование.

1. Первичная экспертиза проводится ответственным секретарем. При первичной экспертизе рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала.

При соответствии рукописи научной статьи профилю журнала, установленным правилам и требованиям она принимается редакцией и направляется на рецензию, в случае несоответствия - статья отклоняется без дальнейшего рецензирования.

2. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят через институт рецензирования. Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Рецензент назначается главным редактором (заместителем главного редактора) журнала из членов редколлегии, редакционного совета. В качестве рецензентов могут привлекаться также ведущие специалисты Республики Беларусь и стран СНГ, имеющие ученую степень. При необходимости могут назначаться дополнительные рецензенты, являющиеся специалистами в отдельных областях. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют публикации по тематике рецензирования в течение последних трех лет. Рецензирование проводится конфиденциально. Срок рецензирования статей – 1 месяц.

Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Оригиналы рецензий хранятся в редакции издания в течение пяти лет.

По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК Республики Беларусь, ВАК Российской Федерации, ВАК Украины.

3. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или пись-

менном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

4. Автор в срок до одного месяца должен представить в редакцию исправленную рукопись, которая направляется на повторное рецензирование. После получения положительного заключения рецензентов окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией. В случае несогласия с мнением рецензентов автор имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала, который будет рассмотрен редакционной коллегией. Неспособность или нежелание автора учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения.

В спорных случаях статья может направляться на рецензию дополнительному рецензенту. На заседании редакционной коллегии при решении вопроса о допуске статьи к публикации рассматриваются все полученные рецензии, а также ответы автора. В случае получения трех отрицательных рецензий рукопись больше не рассматривается редакционной коллегией.

5. После принятия редакционной коллегией решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь информирует об этом автора и указывает сроки публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

6. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

7. Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Правила для авторов в 2014 г. изменены и приведены в соответствие с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Подписано в печать 19.02.2016 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 15,58

Тираж 150 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.

Результаты рейтинговой оценки научных изданий, входящих в Перечень ВАК

Приложение к решению коллегии Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь
от 11 декабря 2015 г. № 19/1

II. БИОЛОГИЧЕСКИЕ, ВЕТЕРИНАРНЫЕ, МЕДИЦИНСКИЕ, СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ, ГЕОЛОГО-МИНЕРАЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ НАУКИ

2. МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

1. Здравоохранение
2. Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук
3. Доклады Национальной академии наук Беларуси
4. **Вестник Витебского государственного медицинского университета**
5. Медицинские новости
6. Медицинская панорама
7. Журнал Гродненского государственного медицинского университета
8. Лечебное дело
9. Рецепт
10. Новости хирургии
11. Вестник Фонда фундаментальных исследований
12. Медицина
13. Хирургия. Восточная Европа
14. Военная медицина
15. Кардиология в Беларуси
16. Онкологический журнал
17. Новости медико-биологических наук (News in biomedical sciences)
18. Наука и инновации
19. Иммунопатология, аллергология, инфектология
20. Медицинский журнал
21. Проблемы здоровья и экологии
22. Лабораторная диагностика. Восточная Европа
23. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа
24. Клиническая инфектология и паразитология
25. Вестник фармации
26. Инновационные технологии в медицине
27. Вопросы организации и информатизации здравоохранения
28. Евразийский онкологический журнал
29. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа
30. Экстренная медицина
31. Охрана материнства и детства
32. Педиатрия. Восточная Европа
33. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология
34. Оториноларингология. Восточная Европа
35. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности
36. Офтальмология Восточная Европа
37. Молекулярная и прикладная генетика
38. Современная стоматология
39. Стоматологический журнал
40. Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии
41. Актуальные вопросы антропологии
42. Здоровье и окружающая Среда
43. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности
44. Стоматолог

Результаты рейтинговой оценки научных изданий, входящих в Перечень ВАК

Приложение к решению коллегии Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь
от 11 декабря 2015 г. № 19/1

II. БИОЛОГИЧЕСКИЕ, ВЕТЕРИНАРНЫЕ, МЕДИЦИНСКИЕ, СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ, ГЕОЛОГО-МИНЕРАЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ НАУКИ

1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

1. Доклады Национальной академии наук Беларуси
2. Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук
3. Вестник Фонда фундаментальных исследований
4. Вестник БГУ. Серия 2: химия, биология, география
5. Наука и инновации
6. Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук
7. Труды Белорусского государственного университета. Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем
8. Экологический вестник
9. Природные ресурсы
10. Здравоохранение
11. Известия Гомельского государственного университета имени Ф.Скорины. Естественные науки
12. Земляробства і ахова раслін
13. Молекулярная и прикладная генетика
14. Труды БГТУ. № 1. Лесное хозяйство
15. Онкологический журнал
16. Новости медико-биологических наук (News in biomedical sciences)
17. Веснік Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта
18. Медицинский журнал
19. Веснік Гродзенскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя Янкі Купалы. Серыя 5. Эканоміка. Сацыялогія. Біялогія.
20. Проблемы лесоведения и лесоводства
- 21. Вестник Витебского государственного медицинского университета**
22. Веснік Брэсцкага ўніверсітэта. Серыя 5. Хімія. Біялогія. Навукі аб Зямлі
23. Иммунопатология, аллергология, инфектология
24. Журнал Гродненского государственного медицинского университета
25. Проблемы здоровья и экологии
26. Защита растений
27. Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты
28. Ботаника (исследования)
29. Лабораторная диагностика. Восточная Европа
30. Труды БГТУ. № 4. Химия, технология органических веществ, биотехнология
31. Веснік Мазырскага дзяржаўнага педагагічнага ўніверсітэта імя І.П.Шамякіна
32. Здоровье и окружающая Среда
33. Веснік Магілёўскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя А.А.Куляшова. Серыя В. Прыродазнаўчыя навукі: матэматыка, фізіка, біялогія
34. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности
35. Веснік Палескага дзяржаўнага ўніверсітэта. Серыя прыродазнаўчых навук
36. Весці БДПУ. Серыя 3. Фізіка. Матэматыка. Інфарматыка. Біялогія. Геаграфія
-
48. Ученые записки. Сборник научных трудов Белорусского государственного университета физической культуры