



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

# ВЕСТНИК

## Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый  
научно-практический журнал

**Vestnik of Vitebsk State Medical University**

Peer-reviewed scientific-practical journal

**2016**  
**Том 15**  
**№4**



# ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 15

№4

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

**Секретариат:**

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

**Редакционный совет:**

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор, г.Смоленск, Россия;  
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Алексеенко Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;  
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;  
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г. Рязань, Россия;  
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург,  
Россия;  
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;  
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;  
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;  
Кулик С.П. – к.филол.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;  
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;  
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор, Латвия;  
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;  
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;  
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;  
Матлавска И. – профессор, г. Познань, Польша;  
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;  
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;  
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Новикова В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;  
Осочук С.С. – д.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;  
Пискун Д.В. – к.м.н., Германия;  
Титов Л.П. – д.м.н., профессор, г. Минск, Беларусь;  
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор, г. Гродно, Беларусь;  
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор, г. Минск, Беларусь;  
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: [vestnik.vsmu@tut.by](mailto: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

# V E S T N I K

## of Vitebsk State Medical University

Vol. 15

No. 4

2016

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002.  
The founder – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

### Editor-in-chief:

Shchastny Anatoly Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

### Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Buzuk G.N. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;  
Burak I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Gidranovich V.I. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;  
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor,  
**deputy editor-in-chief**, Belarus;  
Derkach Yu.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;  
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;  
Kabanova S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Kozlovsky V.I. – PhD, MD (Medicine), professor,  
**deputy editor-in-chief**, Belarus;  
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,  
**deputy editor-in-chief**, Belarus;  
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Kosykh A.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Krishtopov L.E. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Kugach V.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;  
Kuntsevich Z.S. – PhD, MD (Pedagogy), associate professor, Belarus;  
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;  
Pashkov A.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;  
Podpalov V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Radetskaya L.E. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;  
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Kholod V.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;  
Chernyavsky Yu.P. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus.

### Editorial council:

Abolmasov N.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Basyavichus R.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;  
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Karpuk I.Yu. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Krasnyuk I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Kubilyus R.Z. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;  
Kulik S.P. – PhD (Philosophy), associate professor, Belarus;  
Labanauskas L.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;  
Leya M.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Latvia;  
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Lysenko I.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;  
Lyubakovskaya L.A. – PhD (Biology), associate professor, Belarus;  
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;  
Matlavskaya I. – professor, Poland;  
Moiseyev D.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;  
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Novikova V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Okorokov A.N. – PhD (Medicine), professor, Belarus;  
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;  
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;  
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Tsyrunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;  
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;  
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor.

### Secretariate:

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;  
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate professor.

**Editorial office:** 210023, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: [vestnik.vsmu@tut.by](mailto:vestnik.vsmu@tut.by)  
The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.  
**ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)**

## СОДЕРЖАНИЕ

## Обзор

**Серегина В.А., Будрицкий А.М.**  
Современные возможности диагностики туберкулеза легких

## Гистология, цитология, эмбриология

**Поплавская Е.А.**  
Структурные особенности интерстициальной ткани семенников крыс при воздействии бактериального липополисахарида *S. marcescens*

## Внутренние болезни

**Акулёнок А.В., Козловский В.И.**  
Дифференцированное применение антигипертензивных средств: фокус на повреждение эндотелия и эритроцитов

## Сиротко О.В.

Вопросы инструментальной диагностики реактивного артрита

## Акушерство и гинекология

**Семенов Д.М.**  
D-лактат как маркер дисбиотических и воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей у женщин

## Дядичкина О.В., Радецкая Л.Е.

Использование показателей врожденного звена иммунитета для оценки риска развития спонтанных преждевременных родов

## Педиатрия

**Мазуренко Н.Н., Заблодский А.Н., Товсташов А.Л., Матющенко О.В.**  
Дуоденогастральный рефлюкс и *Helicobacter pylori*: морфологическая оценка у детей

## Клиническая иммунология, аллергология

**Минина Е.С.**  
Фармакоэкономическая эффективность внутривенной аутосеротерапии при atopической бронхиальной астме у детей

## Стоматология

**Байтус Н.А., Новак Н.В.**  
Экспериментальное исследование оптических

## CONTENTS

## Review

**7 Seregina V.A., Budritsky A.M.**  
Modern possibilities of pulmonary tuberculosis diagnosing

## Histology, cytology, embryology

**18 Papluskaya E.A.**  
Structural features of the interstitial tissue of the rats' testes on exposure to bacterial lipopolysaccharide *S. marcescens*

## Internal medicine

**25 Akulionak A.U., Kozlovsky V.I.**  
Differentiated use of antihypertensive drugs: focus on endothelium and erythrocytes damage

**33 Sirotko V.V.**

Questions of instrumental diagnosis of reactive arthritis

## Obstetrics and gynecology

**40 Semenov D.M.**  
D-lactate as a marker of dysbiotic and inflammatory diseases of the lower genital tract in women

**46 Dziadzhikina V.V., Radetskaya L.E.**

The use of innate immunity parameters for the assessment of spontaneous premature birth risk

## Pediatrics

**55 Mazurenko N.N., Zablodsky A.N., Tovstashov A.L., Matyushchenko O.V.**  
Duodenogastral reflux and *Helicobacter pylori*: morphological evaluation in children

## Clinical immunology, allergology

**65 Minina E.S.**  
Pharmacoeconomic effectiveness of intradermal autoserotherapy in children with atopical bronchial asthma

## Dentistry

**73 Baitus N.A., Novak N.V.**  
Experimental study of optical properties of the

свойств депульпированных зубов при коротковолновом освещении

devitalized teeth on short-wave lighting

**Савельева Н.Н.**

Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести на фоне паразитозов

**80 Savelyeva N.N.**

The phagocytic activity of blood neutrophils in patients with chronic generalized periodontitis of the 1st-2nd degree of severity on the background of parasitoses

**Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела**

**Михайлова Н.И., Марцинкевич А.Ф., Ремпель А.П.**

Автоматизация фотохронометражных исследований трудового процесса провизора-рецептара (фармацевта-рецептара) в аптеке

**Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy**

**88 Mikhaylova N.I., Martsinkevich A.F., Rempel A.P.**

Automation of photo time and motion studies of the pharmacist's labour process at the chemist's shop

**Петрище Т.Л., Глушанко В.С., Кугач В.В., Малахова П.С.**

Неточности и ошибки в рецептах врача и пути их сокращения

**99 Petrishche T.L., Glushanko V.S., Kugach V.V., Malakhova P.S.**

Inaccuracies and errors in doctor's prescriptions and the ways of their reduction

**Случай из практики**

**Мяделец М.О.**

Гранулематозный периоральный дерматит

**Case from practice**

**108 Myadelets M.O.**

Granulomatous perioral dermatitis

**Педагогика и психология высшей школы**

**Щастный А.Т., Коневалова Н.Ю., Городецкая И.В., Кабанова С.А., Кугач В.В., Валуй В.Т., Серак Е.А.**

Оценка работодателями качества образовательных услуг, оказываемых ВГМУ в системе подготовки молодых специалистов для практического здравоохранения

**Pedagogics and psychology of higher school**

**116 Shchastny A.T., Konevalova N.Y., Gorodetskaya I.V., Kabanova S.A., Kugach V.V., Valuy V.T., Serak E.A.**

The employers' evaluation of the quality of educational services provided by VSMU in the system of young specialists training for public health

**Городецкая И.В., Захаревич В.Г.**

Оценка факторов, положительно и отрицательно влияющих на успеваемость студентов

**122 Gorodetskaya I.V., Zakharevich V.G.**

The evaluation of factors positively and negatively influencing the students' academic achievements

**Новости**

**129 News**

**Правила для авторов**

**135 Instructions for authors**

© СЕРЕГИНА В.А., БУДРИЦКИЙ А.М., 2016

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

СЕРЕГИНА В.А., БУДРИЦКИЙ А.М.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 7-17.

## MODERN POSSIBILITIES OF PULMONARY TUBERCULOSIS DIAGNOSING

SEREGINA V.A., BUDRITSKY A.M.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):7-17.

---

### Резюме.

В статье проанализированы возможности современной диагностики туберкулеза легких. Дана характеристика методов диагностики туберкулеза с учетом их преимуществ и недостатков. Сделаны выводы о том, что в настоящее время по-прежнему «золотым стандартом» в диагностике туберкулеза легких является бактериоскопический (и его модификации) и бактериологический (и его модификации) методы исследования. Современные методы диагностики туберкулеза легких (ПЦР-диагностика, серологическая диагностика) активно внедряются в практическое здравоохранение и имеют все большее значение в постановке диагноза туберкулеза, однако они должны быть подтверждены бактериоскопическим и/или бактериологическим методами исследования. Морфологический метод подтверждения туберкулезной патологии является достоверным, однако во многих случаях следует учитывать то, что существуют ограничения его использования. Несмотря на наличие разнообразных современных методов диагностики туберкулеза, существует необходимость разработки новых методов быстрой, с высокой чувствительностью и специфичностью диагностики.

*Ключевые слова:* туберкулез легких, диагностика, методы исследования.

### Abstract.

The article analyzes the possibilities of modern pulmonary tuberculosis diagnosing. The characteristic of tuberculosis diagnostic methods is given with their advantages and disadvantages taken into account. It is concluded that at present bacterioscopic (and its modifications) and bacteriological (and its modifications) methods of investigation are still the «gold standard» in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Modern methods of pulmonary tuberculosis diagnosing (PCR diagnosis, serological diagnosis) are actively implemented in practical health care, and acquire greater and greater importance in tuberculosis diagnosing, however, they must be confirmed by bacterioscopic and/or bacteriological investigation methods. Morphological method of tuberculosis pathology confirmation is reliable, but in many cases it is necessary to take into account the fact that there are limitations of its use due to contraindications. Despite the availability of various modern methods of tuberculosis diagnosing, there is a need for developing new methods of quick diagnosis with high sensitivity and specificity.

*Key words:* pulmonary tuberculosis, diagnosing, investigation methods.

---

В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости как неспецифическими воспалительными легочными заболеваниями, так и туберкулезом, и раком легких [1-4]. Для предупреждения распространения туберкулеза легких большое значение имеет своевременная и

достоверная диагностика этого заболевания [5, 6]. В Республике Беларусь встречается от 27 до 32% случаев гипо- и гипердиагностики туберкулеза [7, 8, 9]. Основными методами диагностики и мониторинга туберкулеза легких, используемыми в настоящее время, являются

общеклинические, лучевые, лабораторные, микробиологические, молекулярно-генетические, гистологические. Каждый из этих методов имеет свои недостатки и не может быть признан абсолютным [10]. Клиническая симптоматика инфекционных легочных заболеваний определяется наличием интоксикационного и легочного синдромов, которые не имеют специфических характерных черт и поэтому не могут быть использованы в качестве достоверной диагностики туберкулеза легких [11, 12, 13].

Появление и активное внедрение в начале XX века рентгенологических методов обследования, позволивших визуализировать структурные изменения в пораженных специфическим процессом легких, открыло новую эпоху в диагностике туберкулеза [14]. На протяжении более ста последних лет была разработана и постоянно совершенствуется детальная симптоматика туберкулезного поражения легких в зависимости от формы, течения заболевания, разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики [15]. Современные рентгенологические методы позволяют выявить и детализировать структурные изменения в пораженном органе, установить локализацию, протяженность, осложнения туберкулезного процесса [16]. Перспективно использование компьютерных программ преобразования изображения, получаемого в ходе лучевых исследований [17, 18]. Однако определяемые рентгенологические признаки не могут быть патогномоничными только для туберкулеза легких. По рентгенологическим данным нельзя вынести окончательное заключение о генезе морфологических изменений [19]. Вследствие этого рентгенологические методики нуждаются в подтверждении другими методами.

Более чем столетний опыт фтизиатров всего мира доказал, что «золотым» стандартом диагностики туберкулеза является классическое сочетание микроскопического и культурального методов исследования МБТ, которые остаются актуальными и в настоящее время, несмотря на появление большого числа альтернативных методов. Бактериоскопическое исследование является наиболее доступным, быстрым и дешевым методом выявления кислотоустойчивых микобактерий [20]. Однако пределы метода, даже при использовании самой совершенной микроскопической техни-

ки, в том числе и люминесцентной, позволяют обнаружить кислотоустойчивые микобактерии при содержании их не менее 10000 микробных тел в 1 мл материала. Такое количество микобактерий содержится в мокроте только у пациентов с распространенными, прогрессирующими формами туберкулезного процесса [21]. При незначительной выраженности туберкулезного процесса в легких только у 34% пациентов удается обнаружить возбудитель при бактериоскопии мазка из мокроты даже после многократных повторных исследований. При отсутствии на рентгенограммах видимых изменений, обнаружение микобактерий в мазке из мокроты маловероятно [22].

К недостаткам бактериоскопического метода относятся:

1. Отрицательные результаты в случае, если у пациентов количество выделяемых ими микобактерий ниже чувствительности микроскопического исследования или бактериовыделение отсутствует.

2. Микроскопическое обнаружение кислотоустойчивых микобактерий не позволяет дифференцировать микобактерии комплекса *M. tuberculosis* (возбудитель туберкулеза) от нетуберкулезных (атипичных) микобактерий - возбудителей микобактериозов.

3. Не позволяет определить жизнеспособность микобактерий.

Разработан метод наноиммуофлюоресценции, предназначенный для быстрого выявления туберкулезных бактерий в патологическом материале [23]. Его проводят с применением силиконовых наночастиц с ковалентно иммобилизованным протеином А. По чувствительности он значительно превосходит флуоресцентный метод диагностики туберкулеза. Использование эпифлуоресцентного фильтра облегчает учет результатов теста и сокращает необходимые для этого затраты времени [24].

**Метод посева**, или культуральный метод выявления микобактерий, отличается большей чувствительностью и имеет ряд преимуществ перед методом микроскопии [25]. Он позволяет выявить МБТ при наличии в исследуемом патологическом материале нескольких десятков жизнеспособных особей возбудителя. Очень важным преимуществом метода является возможность получения культуры возбудителя, которая может быть подробно исследована,

идентифицирована и изучена в отношении лекарственной чувствительности, вирулентности и других биологических свойств. Существуют реальные возможности повышения результативности классических методов микробиологического исследования за счет совершенствования методов подготовки материала, применения новых красителей, модификации систем культивирования и регистрации роста микобактерий, например использование автоматизированных систем типа ВАСТЕС MGIT 960 [26]. Размножение туберкулезных микобактерий в жидких питательных средах происходит значительно быстрее, чем на плотных. Однако идентифицировать изоляты из жидких питательных сред значительно сложнее. Кроме того, применение унифицированной среды (чаще всего Middlebrook-7H12) в таких системах ограничивает их возможности, поскольку она пригодна для культивирования далеко не всех штаммов туберкулезных микобактерий.

К недостаткам этого метода относятся:

1. Медленное размножение МБТ (при отсутствии роста на плотных питательных средах отрицательный ответ получают только через 60 дней, а при использовании системы ВАСТЕС MGIT 960 - через 42 дня).

2. Для посева необходимо использовать дорогостоящие питательные среды.

3. Существует сложность обработки патологического материала.

4. Необходима лаборатория третьего уровня.

Все вышеуказанное не дает возможности считать бактериологический метод идеальным.

**К прямым методам обнаружения МБТ** можно отнести методы выявления в исследуемых образцах диагностического материала специфических фрагментов цепи ДНК возбудителя. Среди применяемых для этого молекулярно-биологических методик наиболее широкое распространение получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), в основе которого лежит многократное увеличение числа копий специфического участка ДНК (так называемая направленная амплификация ДНК) [27]. Метод особенно актуален для туберкулеза, поскольку эффективен в отношении возбудителей с высокой антигенной изменчивостью (в том числе L-форм), определение которых требует длительного культиви-

рования или сложных питательных сред, а также в отношении внутриклеточных паразитов и персистирующих микроорганизмов [28]. Наряду с этим, методы ПЦР-диагностики весьма перспективны при проведении межвидовой и штаммовой идентификации микобактерий для дифференциации туберкулезных и нетуберкулезных микобактерий (возбудителей микобактериозов), для экспресс-определения лекарственной устойчивости микобактерий [29].

К недостаткам этого метода относят:

1. Метод не позволяет определять степень жизнеспособности выявляемых микобактерий.

2. Существует необходимость наличия высококвалифицированного персонала, хорошо оснащенных лабораторий с соблюдением требований генной инженерии, бесперебойной доставки высококачественных дорогостоящих расходных материалов.

3. Большое количество ложноположительных результатов, обусловленных как техническими погрешностями, так и особенностями самого метода.

В связи с вышеуказанным ПЦР-диагностику МБТ представляется целесообразно использовать в практике диагностических лабораторий противотуберкулезных учреждений только как дополнительный экспресс-метод для получения ориентировочных результатов при обязательном параллельном применении классических микробиологических методов диагностики туберкулеза.

**Косвенные методы** определения наличия МБТ в организме пациента основаны в основном на выявлении специфических антител. Исторически первым методом является туберкулинодиагностика, которая заключается в выявлении антител, фиксированных на клетках (лимфоциты, моноциты), при взаимодействии их с туберкулином. В настоящее время широко используются внутрикожная проба (проба Манту). Эта проба сохранила свое диагностическое значение только среди пациентов детского и подросткового возраста, когда ее результат является одним из диагностических критериев [30]. Кроме того, некоторое вспомогательное значение в диагностике туберкулеза имеют пробы с подкожным введением туберкулина, когда ориентируются на характерную общую, местную и очаговую реакцию (проба Коха). «Диаскинтест» представляет собой но-

вый способ диагностики заболевания туберкулезом и состояния инфицированности, в основе которого лежит определение реакции организма обследуемого человека на специфические белки, которые встречаются только в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза [31]. «Диаскинтест» был разработан в Российском НИИ Московской Медицинской Академии им. И.М. Сеченова. «Диаскинтест» – аллерген, который представляет собой комбинацию двух рекомбинантных белков ESAT6/CFP10. В геноме *M.tuberculosis* присутствует область RD1, содержащая гены, кодирующие синтез белков ESAT6 и CFP10 (определяют вирулентные свойства *M.tuberculosis*). Область RD1 отсутствует в геноме *M.bovis* BCG. Данное различие лежит в основе принципа действия препарата «Диаскинтест» и определяет его высокую чувствительность и специфичность в сравнении со стандартным туберкулином ППД-Л2. Раствор для постановки пробы Манту содержит туберкулин. Это особый белок, который содержится в возбудителях туберкулеза, в микобактериях, которые используются в прививке БЦЖ и в непатогенных микобактериях, которые не могут вызвать заболевание у человека. Раствор для постановки «Диаскинтест» содержит только синтетические белки, характерные исключительно для возбудителя туберкулеза. В связи с различным составом результаты «Диаскинтеста» и пробы Манту выявляют два разных аспекта состояния противотуберкулезного иммунитета. Положительный результат пробы Манту означает, что обследуемый человек либо контактировал с туберкулезной инфекцией, либо недавно получил вакцинацию БЦЖ, либо заражен непатогенными микобактериями, которые не могут вызвать заболевание и не требуют никакого лечения [32]. В отличие от пробы Манту, положительный результат «Диаскинтеста» с большой степенью точности указывает на то, что обследуемый человек либо инфицирован туберкулезом на данный момент, либо уже болен им.

Таким образом, «Диаскинтест» по сравнению с пробой Манту:

1. Позволяет отличить состояние инфицированности туберкулезом от положительных реакций у людей, привитых БЦЖ.

2. Обладает высокой чувствительностью.

3. Дает возможность судить об эффек-

тивности лечения туберкулеза, так как у всех лиц, излеченных от туберкулеза, результат «Диаскинтеста» должен быть отрицательным.

Недавно появился новый метод диагностики латентного туберкулеза – QuantiFERON TB-2G, лишенный недостатков кожной пробы [33]. Он основан на выявлении *in vitro* продукции гамма-интерферона лимфоцитами крови пациента. В качестве индукторов синтеза интерферона при его проведении пользуются антигенами ESAT-6 и CFP-10 *M.tuberculosis*. Эти антигены экспрессируют *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, но они отсутствуют у вакцинного штамма БЦЖ и большей части нетуберкулезных микобактерий, включая *M. avium*, *M. intracellulare*. Таким образом, достигается высокая специфичность показаний теста [34]. Повышение чувствительности теста и объективности его показаний достигается путем автоматизации выявления интерферона. Проведенные японскими специалистами из исследовательского института туберкулеза испытания показали, что специфичность и чувствительность теста QuantiFERON TB-2G составляют 98,1 и 89,0%, соответственно [35].

Иммунологическая диагностика туберкулеза весьма перспективна [36]. Однако до настоящего времени не разработано ни одного серологического теста, обладающего настолько высокой чувствительностью, чтобы им можно было бы заменить применяемые в настоящее время методы диагностики туберкулеза [37]. Несмотря на это, исследования в данном направлении активно ведутся во многих научных центрах мира. Одними из наиболее перспективных антигенов туберкулезных микобактерий для серологической диагностики туберкулеза человека, по мнению А. Вербона (Нидерланды), являются секреторные антигены с молекулярной массой 24 и 38 кД, а также протеины теплового шока с молекулярной массой 12 и 16 кД. В настоящее время их с успехом испытывают для диагностики латентной формы туберкулеза в случаях, когда кожный тест, бактериоскопия патологического материала, а также тестирование методом ПЦР дали отрицательные результаты. Выявление у обследуемых специфических антител позволяет начать лечение до того, как будет поставлен окончательный диагноз на основании обнаружения туберкулезных микобактерий [38,39]. Антительный ответ на туберкулезные микро-

бактерии при различных формах инфекции, а также у разных групп пациентов варьирует в широких пределах [40]. Это диктует необходимость применения для серологической диагностики наборов антигенов туберкулезных микобактерий. С этой целью получены и испытаны 3 рекомбинантных антигена *M.tuberculosis* (аналог протеина с молекулярной массой 38 кД, Ag 16 и Ag85B). Использование комплекса этих антигенов вело к повышению чувствительности иммуноферментного теста до 76% [41]. Инфекция туберкулезных микобактерий сопровождается выработкой иммунной системой организма человека большого количества специфических гетерогенных антител, что диктует необходимость применения для ее серологической диагностики "коктейля" антигенов туберкулезных микобактерий. В Индии прошли испытания ускоренного иммунохроматографического теста, предназначенного для выявления в мокроте антител к 6 антигенам туберкулезных микобактерий. [42]. В РФ разработан набор реагентов «АТ-Туб-Бест», предназначенный для выявления суммарных антител к возбудителю туберкулеза в сыворотке или плазме крови в условиях клинических и диагностических лабораторий. Набор реагентов позволяет определить суммарный пул специфичных к антигенам микобактерий Ig G, Ig A, Ig M. Это сделано для того, чтобы максимально повысить чувствительность теста за счет охвата большего количества вариантов антительного ответа. Чувствительность этого теста минимальна, но не менее 50% при мелкоочаговом туберкулезе легких и туберкулезе периферических лимфатических узлов. Максимальна - приближается к 100% - при фиброзно - кавернозном туберкулезе. Специфичность в среднем составляет 95% [43].

Быстрая и точная диагностика - непрерывные условия разрыва эпидемического процесса при туберкулезе. Этим определяется ключевая роль лабораторий в борьбе с этим опасным заболеванием. В Японии при проведении диагностического поиска придерживаются рекомендаций, которые регламентируют выявление кислотоустойчивых бактерий в течение 24 ч, идентификацию туберкулезных микобактерий в течение 21 дня и определение чувствительности изолятов к лекарственным препаратам в течение 30 дней после сбора патологического материала. Чтобы уложиться в

такие сроки, приходится прибегать к концентрированию проб патологического материала и их посевам на жидкие среды. Стандартным экспресс-методом идентификации изолятов туберкулезных микобактерий, растущих в жидких средах, в Японии признан иммунохроматографический тест Capilia TB. Попытки ускорить темпы диагностики туберкулеза в японских клиниках посредством применения молекулярно-генетических тестов (реакции амплификации и др.) пока не дали ожидаемого результата. На точность таких методов большое влияние оказывает процедура сбора мокроты [44]. Проведено сравнение эффективности применения иммунохроматографического и культурального методов исследования патологического материала. Оба теста проявили одинаковую диагностическую ценность, но иммунохроматографический тест позволял достичь тех же результатов в течение всего 15 минут и не требовал никакой аппаратуры [45]. Ускоренный иммунохроматографический тест Dotassay позволяет диагностировать инфекцию нетуберкулезных микобактерий. Он основан на иммуноблоттинге и позволяет выявлять специфические антитела в сыворотке крови в течение 1 часа. Для его проведения не требуются квалифицированные специалисты и специальная аппаратура. В качестве антигенов использованы фильтраты культур клинически значимых нетуберкулезных микобактерий (*M. avium*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. chelonae*, *M. scrofulaceum*, *M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. abscessus* и *M. szulgai*) и штамма H37Rv. *M.tuberculosis*. В комбинации с клиническим и флюорографическим исследованиями тест позволяет подтвердить или исключить инфекции нетуберкулезных микобактерий [46]. В Японии разработан комбинированный ПЦР-иммунохроматографический метод диагностики. При исследовании этим методом 138 проб мокроты, взятых от пациентов с туберкулезом и здоровых людей, установили, что новый тест высокоспецифичен, но недостаточно чувствителен [47].

**Метод гистологического исследования** пораженной специфическим процессом ткани относят к достоверным методам диагностики туберкулеза. Он позволяет обнаружить в биопсийном материале грануляционную ткань и казеозный некроз, специфический для туберкулеза. Этот инвазивный метод следует

применять в наиболее сложных случаях диагностики туберкулеза легких. Однако информативность гистологического исследования ограничивается относительной специфичностью туберкулезной гранулемы [48]. Похожие морфологические изменения встречаются при саркоидозе и других гранулематозных процессах. Кроме того, у пациентов с иммунодефицитом (СПИД, гемобластозы, иммуносупрессивная терапия, цитостатическая терапия) формирование туберкулем нарушается или же они не образуются.

Гистологическое исследование биопсийного материала, бактериологическое исследование на твердых и жидких питательных средах, в том числе с использованием системы Bactec MGIT - 960 и молекулярно-генетическую диагностику (Geno Type MTBDR plus (Хайн-тест) и Xpert MTB/RIF) относят к методам верификации диагноза. Клинико-анамнестические, Xpert MTB/RIF, рентгенологические, бактериоскопические, кожные пробы с туберкулином, «Диаскинтест», GUANTIFERON - TB GOLD методы относят к скрининговым методам исследования [49].

Таким образом, современная медицина обладает широким набором методов диагностики туберкулеза. Это обусловлено сложным патогенезом заболевания, полиморфизмом проявлений, стадийностью процесса. Каждый метод имеет ограничения организационного, медицинского, экономического и психологического характера, поэтому выделение только одного из них как основного может нанести большой вред. Все направления диагностики туберкулеза имеют перспективы развития за счет технического совершенствования, а некоторые, например молекулярно-генетические, обещают качественный прорыв вперед.

### Заключение

1. В настоящее время по-прежнему «золотым стандартом» в диагностике туберкулеза легких является бактериоскопический (и его модификации) и бактериологический (и его модификации) методы исследования.

2. Современные методы диагностики туберкулеза легких (ПЦР-диагностика, серологическая диагностика) активно внедряются в практическое здравоохранение и имеют все большее значение в постановке диагноза

туберкулеза, однако, они должны быть подтверждены бактериоскопическим и/или бактериологическим методами исследования.

3. Морфологический метод подтверждения туберкулезной патологии является достоверным, однако во многих случаях следует учитывать то, что существуют ограничения его использования.

4. В настоящее время, несмотря на наличие разнообразных современных методов диагностики туберкулеза, существует необходимость разработки и внедрения новых методов быстрой, с высокой чувствительностью и специфичностью диагностики.

### Литература

1. Гуревич, Г. Л. Эффективность принимаемых мер по снижению распространения туберкулезной инфекции в Беларуси, приоритетные задачи современного этапа / Г. Л. Гуревич // Мультирезистентный туберкулез: клинико-эпидемиологические особенности и тактика лечения : материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Внедрение новых подходов в борьбе с М/ШЛУ-ТБ в Беларуси», Минск, 13-14 нояб. 2014 г. – Минск, 2014. – С. 12–18.
2. Бахлаев, И. Е. Возможности использования иммунологических исследований в комплексной диагностике и мониторинге больных раком легкого : автореф. ... канд. мед. наук / И. Е. Бахлаев. – Москва, 1993. – 24 с.
3. Таганович, А. Д. Целесообразность использования аденозиндезаминазного теста для диагностики туберкулезного плеврита / А. Д. Таганович, Г. Л. Гуревич, С. М. Алинежад // Здравоохранение. – 2008. – № 4. – С. 75–78.
4. Сочетание рака и туберкулеза / А. Ю. Андрианова [и др.] // Туберкулез сегодня : материалы VII Рос. съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 134.
5. Холманских, В. О. Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики туберкулеза в вооруженных силах Республики Беларусь / В. О. Холманских // Воен. медицина. – 2010. – № 3. – С. 23–28.
6. Лаушкина, Ж. А. Гипердиагностика туберкулеза у больных со злокачественными новообразованиями легких / Ж. А. Лаушкина, П. Н. Филимонов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 56–59.
7. Скрягина, Е. М. Диагностика и лечение туберкулеза легких / Е. М. Скрягина // Рецепт. – 2007. – № 6. – С. 42–51.
8. Паролина, Л. Е. Трудности диагностики инфильтративных процессов в клинике туберкулеза / Л. Е. Паролина, Т. И. Морозова, Е. Н. Александрова // Рос. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 36–38.
9. Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма в группах риска развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Е. М. Скрягина [и др.] // Достижения мед. науки Беларуси. – Минск, 2010. – Вып. XV. – С. 10–11.

10. Мишин, В. Ю. Выявление туберкулеза легких в лечебных учреждениях общей медицинской сети / В. Ю. Мишин // *Врач.* – 2002. – № 3. – С. 46–47.
11. Холманских, В. О. Актуальные аспекты клиники, диагностики, дифференциальной диагностики туберкулеза / В. О. Холманских // *Воен. медицина.* – 2011. – № 4. – С. 153–156.
12. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких / О. В. Демихова [и др.] // *Вестн. Рос. академии мед. наук.* – 2012. – Т. 67, № 11. – С. 15–21.
13. Новые подходы к диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм / Е. М. Скрыгина [и др.] // *Рецепт.* – 2013. – № 1. – С. 85–98.
14. Линденбратен, Л. Д. Рентгенологические синдромы и диагностика болезней легких : программ. рук. для врачей / Л. Д. Линденбратен, Л. Б. Наумов. – Москва : Медицина, 1972. – 472 с.
15. Криштафович, А. А. Рентгенологические аспекты патоморфоза туберкулеза / А. А. Криштафович, И. Б. Савин, О. Ф. Бояркина // *Туберкулез сегодня : материалы VII Рос. съезда фтизиатров.* – Москва, 2003. – С. 99.
16. Горбунов, А. В. Выявление больных туберкулезом органов дыхания флюорографическим методом в условиях г. Москвы / А. В. Горбунов, Е. Я. Кочеткова, Н. С. Азбель // *Радиология-практика.* – 2004. – № 2. – С. 31–35.
17. Перельман, М. И. Спиральная компьютерная томография в диагностике туберкулеза легких / М. И. Перельман, С. К. Терновой. – Москва : ВИДАР, 1998. – 88 с.
18. Цифровая рентгенография высокого разрешения в выявлении и диагностике туберкулеза органов дыхания в настоящее время / Г. В. Ратобильский [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2006. – № 1. – С. 35–42.
19. Коровкин, В. С. Лучевые методы исследования в диагностике туберкулеза легких / В. С. Коровкин // *Медицина.* – 2006. – № 3. – С. 27–31.
20. Перельман, М. И. Фтизиатрия : учебник / М. И. Перельман, И. В. Богодельникова. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2015. – 445 с.
21. Алексеева, Г. И. Микроскопическое выявление кислотоустойчивых микобактерий / Г. И. Алексеева, И. А. Фазульянова, Т. В. Горохова // *Туберкулез сегодня : материалы VII Рос. съезда фтизиатров.* – Москва, 2003. – С. 81.
22. Залуцкая, О. М. Руководство по лабораторной диагностике туберкулеза / О. М. Залуцкая, Е. Р. Сагальчик, Л. К. Суркова. – Минск, 2013. – 135 с.
23. Морозова, Т. И. Иммуноферментный и иммунохроматографический анализы в дифференциальной диагностике туберкулеза и онкологических заболеваний органов дыхания / Т. И. Морозова, Т. Ю. Салина, И. И. Завалева // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2003. – № 4. – С. 20–22.
24. Fluorescent Nanoparticle-Based Indirect Immunofluorescence Microscopy for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* / D. Qin [et al.] // *J. Biomed. Biotech.* – 2007. – Vol. 7. – P. 89364.
25. Достижения и перспективы микробиологической диагностики туберкулеза / В. И. Гольшевский [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2001. – № 7. – С. 55–59.
26. Микробиологические исследования при туберкулезе и пути их совершенствования / Т. И. Морозова [и др.] // *Туберкулез сегодня : материалы VII Рос. съезда фтизиатров.* – Москва, 2003. – С. 89.
27. Применение полимеразной цепной реакции для диагностики и оценки эффективности химиотерапии туберкулеза легких / А. А. Александров [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2006. – № 1. – С. 52–55.
28. Молекулярно-генетические исследования в диагностике множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза / О. М. Залуцкая [и др.] // *Достижения мед. науки Беларуси.* – Минск, 2010. – Вып. XV. – С. 14–15.
29. Владимирский, М. А. Эффективность обнаружения микобактерий туберкулеза методом полимеразной цепной реакции (результаты рандомизированного исследования) / М. А. Владимирский, Л. К. Шипина, М. В. Левченко // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2003. – № 12. – С. 28–30.
30. Позднякова, А. С. Информативность и диагностическая ценность метода туберкулинодиагностики / А. С. Позднякова, Д. Т. Леви, Р. А. Гуз // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения.* – 2009. – № 1. – С. 81–85.
31. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции / В. И. Литвинов [и др.] // *Рос. мед. журн.* – 2009. – № 1. – С. 52–56.
32. Бородулина, Е. А. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной туберкулиновой аллергии у детей с атопическими заболеваниями / Е. А. Бородулина, Б. Е. Бородулин // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2006. – № 1. – С. 9–13.
33. Сравнительная ценность квантиферонового теста, неоптерина и специфических противотуберкулезных антител для клинико-лабораторной диагностики туберкулеза легких / Е. В. Васильева [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* – 2013. – № 5. – С. 21–26.
34. Значение определения интерферона-гамма в диагностике туберкулезного плеврита / С. Д. Даренская [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2008. – № 2. – С. 29–32.
35. Harada, N. Characteristics of a diagnostic method for tuberculosis infection based on whole blood interferon-gamma assay / N. Harada // *Kekkaku.* – 2006 Nav. – Vol. 81, N 11. – P. 681–686.
36. Диагностическая значимость метода ИФА для определения противотуберкулезных антител в группах ВИЧ-положительных и отрицательных пациентов / А. П. Цибулькин [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* – 2013. – № 12. – С. 41–44.
37. Авдиенко, В. Г. Количественные, спектральные и серодиагностические характеристики антимикобактериальных IGG-, IGM-и IGA-антител у больных туберкулезом легких / В. Г. Авдиенко, С. С. Бабаян // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* – 2006. – № 10. – С. 47–55.
38. Verbon, A. Development of a serological test for tuberculosis. Problems and potential / A. Verbon //

- Trop. Geogr. Med. – 1994 Feb. – Vol. 46, N 5. – P. 275–279.
39. Применение рекомбинантных видоспецифических белков M.TUBERCULOSIS для серологической диагностики туберкулеза / С. И. Татьков [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 12. – С. 23–24, 33–34.
  40. Значение уровней противотуберкулиновых антител в диагностике туберкулеза легких / В. А. Серегина [и др.] // Иммунопатология, аллергология и инфектология. 2014. – № 2. – С. 61–65.
  41. Serodiagnosis of tuberculosis: specific detection of free and complex-dissociated antibodies anti-mycobacterium tuberculosis recombinant antigens / M. S. Imaz [et al.] // Braz. J. Infect. Dis. – 2008 Jun. – Vol. 12, N 3. – P. 234–244.
  42. A rapid immunochromatographic assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis antigens in pulmonary samples from HIV seropositive patients and its comparison with conventional methods / N. Chakraborty [et al.] // J. Microbiol. Methods. – 2009 Jan. – Vol. 76, N 1. – P. 12–17.
  43. Гладкова, С. Е. Опыт применения тест-системы «АТ-Туб-Бест» для диагностики туберкулеза / С. Е. Гладкова, С. С. Решетников, В. Н. Пряхина // Медицина и здоровье. – 2011. – № 5. – С. 22–24.
  44. Takashima, T. Mycobacterial tests / T. Takashima, T. Higuchi // Kekkaku. – 2008 Jan. – Vol. 83, N 1. – P. 43–59.
  45. Performance assessment of the Capilia TB assay and the BD ProbeTec ET system for rapid culture confirmation of Mycobacterium tuberculosis / J. Y. Wang [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2007 Dec. – Vol. 59, N 4. – P. 395–399.
  46. Rapid immunochromatographic serum assay of nontuberculous mycobacterial infections / H. Stavri [et al.] // Roum. Arch. Microbiol. Immunol. – 2005 Jan-Dec. – Vol. 64, N 1/4. – P. 42–49.
  47. New rapid detection test with a combination of polymerase chain reaction and immunochromatographic assay for Mycobacterium tuberculosis complex / T. Suzuki [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2006 Nov. – Vol. 56, N 3. – P. 275–280.
  48. Зюзя, Ю. П. К вопросу о морфологической диагностике лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / Ю. П. Зюзя, Л. Н. Лепеха // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 10. – С. 56–60.
  49. Гуревич, Л. Г. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи / Л. Г. Гуревич, Е. М. Скрягина, О. М. Залуцкая // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 14–19.

Поступила 09.06.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

## References

1. Gurevich GL. Effektivnost' prinimaemykh mer po snizheniiu rasprostraneniia tuberkuleznoi infektsii v Belarusi, prioritetnye zadachi sovremennogo etapa [Efficiency of the taken measures for depression of spread of a tuberculosis infection in Belarus, priority problems of the present stage]. V: Mul'tirezistentnyi tuberkulez: kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i taktika lecheniia: materialy Mezhdunar nauch-prakt konf «Vnedrenie novykh podkhodov v bor'bu s M/ ShLU-TB v Belarusi», Minsk, 13-14 noiab 2014 g. Minsk, RB; 2014. P. 12-8.
2. Bakhlaev IE. Vozmozhnosti ispol'zovaniia immunologicheskikh issledovaniy v kompleksnoi diagnostike i monitoringe bol'nykh rakom legkogo [Possibilities of use of immunologic researches in complex diagnostics and monitoring of patients with cancer of a lung]: avtoref. ... kand med nauk. Moscow, RF; 1993. 24 p.
3. Taganovich AD, Gurevich GL, Alinezhad SM. Tselesoobraznost' ispol'zovaniia adenozindezaminaznogo testa dlia diagnostiki tuberkuleznogo plevrita [Expediency of use of the adenozindezaminazny test for diagnostics of a tubercular pleuritis]. Zdravookhranenie. 2008;(4):75-8.
4. Andrianova AYU, Svistunova AS, Alekseeva TR, Miyadina RG, Mordvinova LI. Sochetanie raka i tuberkuleza [Combination of cancer and tuberculosis]. V: Tuberkulez segodnia: materialy VII Ros s'ezda fiziatrov. Moscow, RF; 2003. P. 134.
5. Kholmanskikh VO. Sovremennye problemy diagnostiki, lecheniia i profilaktiki tuberkuleza v vooruzhennykh silakh Respubliki Belarus' [Modern problems of diagnostics, treatment and prophylaxis of tuberculosis in armed forces of Republic of Belarus]. Voen Meditsina. 2010;(3):23-8.
6. Laushkina ZhA, Filimonov PN. Giperdiagnostika tuberkuleza u bol'nykh so zlokachestvennymi novoobrazovaniiami legkikh [Hyper diagnostics of tuberculosis at patients with malignant neoplasms of lungs]. Tuberkulez Bolezni Legkikh. 2014;(5):56-9.
7. Skryagina EM. Diagnostika i lechenie tuberkuleza legkikh [Diagnostics and treatment of a pulmonary tuberculosis]. Retsept. 2007;(6):42-51.
8. Parolina LE, Morozova TI, Aleksandrova EN. Trudnosti diagnostiki infil'trativnykh protsessov v klinike tuberkuleza [Difficulties of diagnostics of infiltrative processes in clinic of tuberculosis]. Ros Med Zhurn. 2009;(1):36-8.
9. Skryagina EM, Gurevich GL, Skryagina AE, Dyus'mikeeva MI, Surkova LK, Astrovko AP. Optimizatsiia lechebno-diagnosticheskogo algoritma v gruppakh riska razvitiia tuberkuleza s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'iu [Optimization of a medical and diagnostic algorithm in risk groups of development of tuberculosis with multiple medicinal fastness]. V: Dostizheniia Med Nauki Belarusi. Minsk, RB; 2010. Vyp XV. P. 10-1.
10. Mishin VYu. Vyavlenie tuberkuleza legkikh v lechebnykh uchrezhdeniiakh obshchei meditsinskoi seti [Tuberculosis detection of lungs in medical institutions of the general medical network]. Vrach. 2002;(3):46-7.
11. Kholmanskikh VO. Aktual'nye aspekty kliniki,

- diagnostiki, differentsial'noi diagnostiki tuberkuleza [Urgent aspects of clinic, diagnostics, differential diagnostics of tuberculosis]. *Voen Meditsina*. 2011;(4):153-6.
12. Demikhova OV, Karpina NL, Lepekha LN, Bagirov MA, Amansakhedov RB. Puti optimizatsii diagnostiki i differentsial'noi diagnostiki disseminirovannogo tuberkuleza legkikh [Ways of optimization of diagnostics and differential diagnostics of a disseminate pulmonary tuberculosis]. *Vestn Ros Akademii Med Nauk*. 2012;67(11):15-21.
  13. Skryagina EM, Gurevich GL, Astrovko AP, Zalutskaya OM, Skryagin AE, Dyus'mikeeva MI. Novye podkhody k diagnostike i lecheniiu tuberkuleza i ego lekarstvenno-ustoichivyykh form [New approaches to diagnostics and treatment of tuberculosis and its drug resistant forms]. *Retsept*. 2013;(1):85-98.
  14. Lindenbraten LD, Naumov LB. Rentgenologicheskie sindromy i diagnostika boleznei legkikh [Radiological syndromes and diagnostics of pulmonary diseases]: programmir ruk dlia vrachei. Moscow, RF: Meditsina; 1972. 472 p.
  15. Krishtafovich AA, Savin IB, Boyarkina OF. Rentgenologicheskie aspekty patomorfoza tuberkuleza [Radiological aspects of a pathomorphism of tuberculosis]. V: *Tuberkulez segodnia: materialy VII Ros s»ezda ftiziatrov*. Moscow, RF; 2003. P. 99.
  16. Gorbunov AV, Kochetkova EYa, Azbel NS. Vyiavlenie bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniia fliuorograficheskim metodom v usloviakh g. Moskvy [Identification of suffering from tuberculosis respiratory organs by a fluorographic method in the conditions of Moscow]. *Radiologiya-praktika*. 2004;(2):31-5.
  17. Perelman MI, Ternovoy SK. Spiral'naia komp'uternaia tomografiia v diagnostike tuberkuleza legkikh [A spiral computer tomography in diagnostics of a pulmonary tuberculosis]. Moscow, RF: VIDA; 1998. 88 p.
  18. Ratobyl'skiy GV, Lazareva YaV, Serova EV, Kanter BM, Cherniy AN, Lygin VA. Tsifrovaia rentgenografiia vysokogo razresheniia v vyiavlenii i diagnostike tuberkuleza organov dykhaniia v nastoiashchee vremia [Digital roentgenography of high resolution in identification and diagnostics of tuberculosis of respiratory organs now]. *Problemy Tuberkuleza i Boleznei Legkikh*. 2006;(1):35-42.
  19. Korovkin VS. Lucheveye metody issledovaniia v diagnostike tuberkuleza legkikh [Radial methods of a research in diagnostics of a pulmonary tuberculosis]. *Meditsina*. 2006;(3):27-31.
  20. Perelman MI, Bogodelnikova IV. Ftiziatriia [Phthiology]: uchebnik. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2015. 445 p.
  21. Alekseeva GI, Fazulyanova IA, Gorokhova TV. Mikroskopicheskoe vyiavlenie kislotoustoichivyykh mikobakterii [Microscopical identification of acid-resistant micobacteria]. V: *Tuberkulez segodnia: materialy VII Ros s»ezda ftiziatrov*. Moscow, RF; 2003. P. 81.
  22. Zalutskaya OM, Sagalchik ER, Surkova LK. Rukovodstvo po laboratornoi diagnostike tuberkuleza [Guide to laboratory diagnostics of tuberculosis]. Minsk, RB; 2013. 135 p.
  23. Morozova TI, Salina TYu, Zavaleva II. Immunofermentnyi i immunokhromatograficheski analizy v differentsial'noi diagnostike tuberkuleza i onkologicheskikh zabozevanii organov dykhaniia [Immunoenzymatic and immunochromatographic analyses in differential diagnostics of tuberculosis and oncologic diseases of respiratory organs]. *Problemy Tuberkuleza i Boleznei Legkikh*. 2003;(4):20-2.
  24. Qin D, He X, Wang K, Zhao XJ, Tan W, Chen J. Fluorescent Nanoparticle-Based Indirect Immunofluorescence Microscopy for Detection of Mycobacterium tuberculosis. *J Biomed Biotechnol*. 2007;2007(7):89364.
  25. Puzanov VA, Sevastyanova EV, Martynova LP, Shulgina MV. Dostizheniia i perspektivy mikrobiologicheskoi diagnostiki tuberkuleza [Achievements and prospects of microbiological diagnostics of tuberculosis]. *Problemy Tuberkuleza i Boleznei Legkikh*. 2001;(7):55-9.
  26. Morozova TI, Zavalev VI, Mokletsov EN, Abuzov AV. Mikrobiologicheskie issledovaniia pri tuberkuleze i puti ikh sovershenstvovaniia [Microbiological researches at tuberculosis and a way of their improvement]. V: *Tuberkulez segodnia: materialy VII Ros s»ezda ftiziatrov*. Moscow, RF; 2003. P. 89.
  27. Aleksandrov AA, Vladimirov MA, Shipina LK, Levchenko MV. Primenenie polimeraznoi tsepoi reaktsii dlia diagnostiki i otsenki effektivnosti khimioterapii tuberkuleza legkikh [Use of a polymerase chain reaction for diagnostics and assessment of efficiency of a chemotherapy of a pulmonary tuberculosis]. *Problemy Tuberkuleza i Boleznei Legkikh*. 2006;(1):52-5.
  28. Zalutskaya OM, Sagalchik ER, Nikolenko EN, Budnik OA, Skryagina EM, Dyus'mikeeva MI. Molekuliarno-geneticheskie issledovaniia v diagnostike mnozhestvenno lekarstvenno-ustoichivogo tuberkuleza [Molecular and genetic researches in diagnostics of multiple drug resistant tuberculosis]. V: *Dostizheniia med nauki Belarusi*. Minsk, RB; 2010. Vyp KhV. P. 14-5.
  29. Vladimirov MA, Shipina LK, Levchenko MV. Effektivnost' obnaruzheniia mikobakterii tuberkuleza metodom polimeraznoi tsepoi reaktsii (rezul'taty randomizirovannogo issledovaniia) [Efficiency of detection of micobacteria of tuberculosis by method of a polymerase chain reaction (results of a randomized research)]. *Problemy Tuberkuleza i Boleznei Legkikh*. 2003;(12):28-30.
  30. Pozdnyakova AS, Levi DT, Guz RA. Informativnost' i diagnosticheskaia tsennost' metoda tuberkulinodiagnostiki [Informational content and diagnostic value of a method of a tuberculinodiagnosis]. *Voprosy Organizatsii i Informatizatsii Zdravookhraneniia*. 2009;(1):81-5.
  31. Litvinov VI, Filippov AV, Demin AV, Seltsovskiy PP, Stakheeva LB, Slogotskaya LV i dr. Novyi kozhnyi test dlia diagnostiki tuberkuleznoi infektsii [The new dermal test for diagnostics of a tuberculosis infection]. *Ros Med Zhurn*. 2009;(1):52-6.
  32. Borodulina EA, Borodulin BE. Differentsial'naia diagnostika postvaksinal'noi i infektsionnoi tuberkulinovoi allergii u detei s atopicheskimi zabozevaniiami [Differential diagnostics of a postvaccinal and infectious tuberculinovy allergy at

- children with atopic diseases]. Problemy Tuberkuleza i Bolezni Legkikh. 2006;(1):9-13.
33. Vasilyeva EV, Lapin SV, Blinova TV, Nikitina IYu, Lyadova IV, Verbov VN i dr. Sravnitel'naya tsennost' kvantifernovogo testa, neopterina i spetsificheskikh protivotuberkuleznykh antitel dlia kliniko-laboratornoi diagnostiki tuberkuleza legkikh [The comparative value of the kvantifernovy test, a neopterine and specific antituberculous antibodies for clinical laboratory diagnostics of a pulmonary tuberculosis]. Klin Lab Diagnostika. 2013;(5):21-6.
  34. Darenskaya SD, Makarova NV, Vladimirskiy MA, Borisov SE, Emelyanov MN, Koltsov KI i dr. Znachenie opredeleniia interferona-gamma v diagnostike tuberkuleznogo plevrita [Value of definition of an interferon - a gamma tubercular pleuritis in diagnostics]. Problemy Tuberkuleza i Bolezni Legkikh. 2008;(2):29-32.
  35. Harada N. Characteristics of a diagnostic method for tuberculosis infection based on whole blood interferon-gamma assay. Kekkaku. 2006 Nov;81(11):681-6.
  36. Tsubulkin AP, Khaertynova IM, Gerasimova SV, Khaertynov KS. Diagnosticheskaya znachimost' metoda IFA dlia opredeleniia protivotuberkuleznykh antitel v gruppakh VICH-polozhitel'nykh i otritsatel'nykh patsientov [The diagnostic importance of the IFA method for definition of antituberculous antibodies in groups of HIV-positive and negative patients]. Klin Lab Diagnostika. 2013;(12):41-4.
  37. Avdienko VG, Babayan SS. Kolichestvennye, spektral'nye i serodiagnosticheskie kharakteristiki antimikobakterial'nykh IGG-, IGM-i IGA-antitel u bol'nykh tuberkulezom legkikh [Quantitative, spectral and serodiagnostichesky characteristics of the antimikobakterialnykh of IGG-, IGM-and IGA antibodies at suffering from tuberculosis lungs]. Problemy Tuberkuleza i Bolezni Legkikh. 2006;(10):47-55.
  38. Verbon A. Development of a serological test for tuberculosis. Problems and potential. Trop Geogr Med. 1994 Feb;46(5):275-9.
  39. Nosareva OV, Boldyrev AN, Smirnova OYu, Tumanov YuV, Lebedev LR, Poryvaeva VA i dr. Primenenie rekombinantnykh vidospetsificheskikh belkov M.TUBERCULOSIS dlia serologicheskoi diagnostiki tuberkuleza [Use of recombinant species-specific proteins of M. TUBERCULOSIS for serological diagnostics of tuberculosis]. Klin Lab Diagnostika. 2006;(12):23-4, 33-4.
  40. Seregina VA, Alyakhnovich NS, Budritskiy AM, Minina ES. Znachenie urovnei protivotuberkulinovykh antitel v diagnostike tuberkuleza legkikh [Value of levels of the protivotuberkulinovykh of antibodies in diagnostics of a pulmonary tuberculosis]. Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2014;(2):61-5.
  41. Imaz MS, Schmelling MF, Kaempfer S, Spallek R, Singh M. Serodiagnosis of tuberculosis: specific detection of free and complex-dissociated antibodies anti-mycobacterium tuberculosis recombinant antigens. Braz J Infect Dis. 2008 Jun;12(3):234-44.
  42. Chakraborty N, Bhattacharyya S, De C, Mukherjee A, Sarkar RN, Banerjee D et al. A rapid immunochromatographic assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis antigens in pulmonary samples from HIV seropositive patients and its comparison with conventional methods. J Microbiol Methods. 2009 Jan;76(1):12-7.
  43. Gladkova SE, Reshetnikov SS, Pryakhina VN. Opyt primeneniia test-sistemy «AT-Tub-Best» dlia diagnostiki tuberkuleza [Experience of use of the AT-Tub-Best test system for diagnostics of tuberculosis]. Meditsina i Zdorov'e. 2011;(5):22-4.
  44. Takashima T, Higuchi T. Mycobacterial tests. Kekkaku. 2008 Jan;83(1):43-59.
  45. Wang JY, Lee LN, Lai HC, Hsu HL, Jan IS, Yu CJ et al. Performance assessment of the Capilia TB assay and the BD ProbeTec ET system for rapid culture confirmation of Mycobacterium tuberculosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Dec;59(4):395-9.
  46. Stavri H, Brănuaru-Gheorghiu M, Moldovan O, Raileanu M, Popa MI, Popa L et al. Rapid immunochromatographic serum assay of nontuberculous mycobacterial infections. Roum Arch Microbiol Immunol. 2005 Jan-Dec;64(1-4):42-9.
  47. Suzuki T, Tanaka M, Otani S, Matsuura S, Sakaguchi Y, Nishimura T et al. New rapid detection test with a combination of polymerase chain reaction and immunochromatographic assay for Mycobacterium tuberculosis complex. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006 Nov;56(3):275-80.
  48. Zyuzya YuR, Lepekha LN. Kvoprosu omorfologicheskoi diagnostike lekarstvenno-ustoiчивого tuberkuleza legkikh [To a question of morphological diagnostics of a drug resistant pulmonary tuberculosis]. Problemy Tuberkuleza i Bolezni Legkikh. 2006;(10):56-60.
  49. Gurevich LG, Skryagina EM, Zalutskaya OM. Diagnostika i differentsial'naya diagnostika tuberkuleza legkikh na razlichnykh urovniakh okazaniia meditsinskoi pomoshchi [Diagnostics and differential diagnostics of a pulmonary tuberculosis at various levels of delivery of health care]. Tuberkulez i Bolezni Legkikh. 2014;(1):14-9.

Submitted 09.06.2016

Accepted 05.08.2016

#### Сведения об авторах:

Серегина В.А. – к.м.н., старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Будрицкий А.М. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

**Information about authors:**

*Seregina V.A. – Candidate of Medical Sciences, senior teacher of the Chair of Phthisiopulmonology, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Budritsky A.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Phthisiopulmonology, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра фтизиопульмонологии. E-mail: valentina-seregina@mail.ru – Серегина Валентина Александровна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Phthisiopulmonology. E-mail: valentina-seregina@mail.ru – Seregina Valentina A.

© ПОПЛАВСКАЯ Е.А., 2016

## СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ТКАНИ СЕМЕННИКОВ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *S. MARCESCENS*

ПОПЛАВСКАЯ Е.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 18-24.

## STRUCTURAL FEATURES OF THE INTERSTITIAL TISSUE OF THE RATS' TESTES ON EXPOSURE TO BACTERIAL LIPOPOLYSACCHARIDE *S. MARCESCENS*

PAPLAUSKAYA E.A.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):18-24.

---

### Резюме.

В работе экспериментально доказано, что при однократном внутрибрюшинном введении липополисахарида *Serratia marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы самцам крыс вызывает развитие разнообразных структурных изменений в интерстициальной ткани семенников опытных животных. При изучении гистологических препаратов семенников крыс опытных животных регистрируется отечность интерстиция и увеличение диаметра перитубулярных гемокапилляров. В некоторых гемокапиллярах наблюдается гемостаз и лейкоцитарная инфильтрация. Интерстициальные эндокриноциты животных опытной группы отличаются полиморфизмом, располагаются в интерстиции преимущественно группами и имеют отростчатую либо овальную форму. Цитоплазма клеток зачастую микровакуолизирована с неравномерно распределенной и разной по тинкториальным свойствам зернистостью. Кроме того, происходит уменьшение количества эндокринных клеток в интерстициальной ткани семенников опытных животных по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе, ядра клеток во все исследуемые сроки, как показали данные морфометрии, уменьшены в размере. Все вышеуказанные изменения в интерстициальной ткани семенников опытных животных сохраняются на протяжении довольно длительного периода после воздействия бактериального липополисахарида *Serratia marcescens* (3-и, 10-е, 20-е, 30-е, 40-е и 50-е сутки после введения) и могут приводить к нарушению процессов сперматогенеза у животных.

*Ключевые слова:* бактериальный липополисахарид, семенник, интерстициальные эндокриноциты.

### Abstract.

It has been experimentally proved in this work that a single intraperitoneal injection of lipopolysaccharide *Serratia marcescens* in a dose of 50 mcg / kg of the body weight in male rats causes the development of a variety of structural changes in the interstitial tissue of the experimental animals testes. While studying histological preparations of the rats' testes in experimental animals, interstitial edema and an increase in the diameter of peritubular hemocapillaries are registered. In some hemocapillaries hemostasis and leukocytic infiltration are observed. Interstitial endocrinocytes of animals from the experimental group distinguish themselves by polymorphism, are located predominantly in the interstitial groups, and are stellate or oval in their form. The cellular cytoplasm is often microvacuolated with unevenly distributed, and different in tinctorial properties granularity. Furthermore, there is a decrease in the amount of endocrine cells in the testicular interstitial tissue of experimental animals in comparison with that in the control group, cellular nuclei in all investigated periods, according to morphometry data are reduced in size. All of the above-mentioned changes in the interstitial tissue of experimental animals testes persist over a fairly long period of time after exposure to bacterial lipopolysaccharide *Serratia marcescens* (3rd, 10th, 20th, 30th, 40th and 50th day after administration) and can lead to the disturbance of spermatogenesis processes in animals.

*Key words:* bacterial lipopolysaccharide, testis, interstitial endocrinocytes.

---

Сперматогенез является одним из наиболее динамичных процессов в организме млекопитающих животных и человека. Это сложный многостадийный процесс роста, созревания и формирования сперматозоидов из незрелых половых клеток [1, 2, 3]. Нормальное его протекание требует скоординированного влияния многочисленных факторов - генетических, клеточных, гормональных и др. Подобная сложность делает сперматогенез «легкой мишенью» для всякого рода негативных воздействий.

Клетки Лейдига - один из компонентов интерстициальной ткани семенников, которые обладают эндокринной активностью. Секретируемые ими андрогены имеют многообразное метаболическое значение в организме на разных этапах онтогенеза. При этом ведущей функцией, которую осуществляют андрогены, является регуляция сперматогенеза [4]. Структурные изменения в интерстициальной ткани, несомненно, могут привести к нарушению процесса сперматогенеза и функции органа в целом. Известно влияние различных эндо- и экзогенных факторов на структуру семенников и интерстициальных эндокриноцитов, в частности, которые могут воздействовать на любое из звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [5, 6]. Из химических факторов особое внимание уделяется разнообразным соединениям, которые имитируют эффекты эстрогенов или являются лигандами рецепторов андрогенов. Эти соединения способны вмешиваться в естественные пути эндокринной регуляции процессов гаметогенеза и стероидогенеза. К веществам с указанным действием относят и естественные эстрогены растительного происхождения (фитоэстрогены), попадающие в организм с продуктами питания. Большую опасность представляют разнообразные искусственно созданные химические соединения, такие как компоненты топлива, соединения, образующиеся при сгорании нефтепродуктов – циклические ароматические углеводы, полихлорированные бифенилы, диоксины, эфиры фталата, обладающие эстрогенной и антиандрогенной активностью. Например, при действии этана диметан-сульфоната происходит разрушение интерстициальных эндокриноцитов [7].

В ходе различных клинических и экспериментальных исследований лучевой терапии,

которая проводилась у пациентов со многими заболеваниями, были обнаружены нарушения функций интерстициальных эндокринных клеток. После тотального облучения всего организма при лечении, в частности, острой лимфобластной лейкемии, наблюдается дисфункция клеток межканальцевого интерстиция. Ионизирующее излучение вызывает окислительный стресс в клетках и апоптоз [8].

Применение препаратов контрацепции, препаратов с андрогенной активностью, которые используются для коррекции недостаточной функции мужских половых желез (импотенция, климактерические нарушения), также оказывает влияние на структуру семенника. Введение ряда сочетаний веществ, основным компонентом которых является прогестин, прогестин+андроген, вызывает в семенниках атрофию интерстиция [9]. Врожденные заболевания, такие как варикоцеле, также оказывают негативное влияние на ткань семенника. При морфологическом исследовании яичек при заболевании варикоцеле выявлены дистрофические нарушения в ядерных структурах и цитоплазматическом ретикулуме интерстициальных эндокриноцитов, что ведет к снижению секреции гормона (тестостерона) и свидетельствует об угнетении функции вышеупомянутых клеток. При этом влияние липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий на структурные изменения в интерстициальной ткани семенников практически не изучены.

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось изучение возможных структурных изменений в межканальцевой интерстициальной ткани семенников самцов белых крыс при воздействии бактериального липополисахарида *S. marcescens*.

## Материал и методы

Объектом исследования являлись половозрелые самцы беспородных белых крыс. Агентом воздействия - ЛПС *Serratia marcescens* (*S. marcescens*), производства фирмы «Sigma», США.

В эксперименте было использовано 72 самца беспородных белых крыс. Масса самцов составляла  $230 \pm 30$  граммов. Все животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище,

на одинаковом пищевом рационе в соответствии с нормами содержания лабораторных животных, 12/12-часовом ритме освещения и темноты с соблюдением требований, изложенных в Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными. Во избежание систематической ошибки группы формировали из крыс одного возраста, в одинаковое время, из одной популяции.

Из самцов были сформированы одна опытная и одна контрольная группы. Самцам опытной группы вводили ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутривентриально однократно. Самцам контрольной группы вводили физиологический раствор в эквивалентном количестве (табл. 1).

Таблица 1 – Количественное распределение животных в эксперименте

Сроки после воздействия, сутки	Количество животных в группах	
	Контроль (физ. раствор)	Опыт (ЛПС <i>S. marcescens</i> )
3-и сутки	6	6
10-е сутки	6	6
20-е сутки	6	6
30-е сутки	6	6
40-е сутки	6	6
50-е сутки	6	6
Итого:	36	36

Самцов экспериментальных групп на 3-и, 10-е, 20-е, 30-е, 40-е и 50-е сутки после воздействия ЛПС *S. marcescens* усыпляли парами эфира с последующей декапитацией. Животных вскрывали и выделяли семенники. Один из семенников фиксировали в жидкости Карнуа. После фиксации взятый материал маркировался и обезжизивался в растворах этилового спирта возрастающей концентрации, а затем пропитывался в ксилоле, ксилол-парафине, при 56°C – в парафине. Затем образцы заключались в парафин и готовились парафиновые блоки, из которых изготавливались парафиновые срезы толщиной 5 мкм и монтировались на предметные стекла. После чего проводились через батарею депарафинации и окрашивались гематоксилином и эозином. Окрашенные срезы обезжизивались в растворах этилового спирта возрастающей концентрации, пропитывались карбол-ксилолом, ксилолом и заключались в полистирол.

На окрашенных гематоксилином и эозином гистологических препаратах проводили общую оценку состояния межканальцевого

интерстиция семенников экспериментальных животных и морфометрию: определяли диаметр перитубулярных гемакапилляров, подсчитывали количество интерстициальных эндокриноцитов в поле зрения (10 полей зрения, ув. 100) и определяли площадь их ядер.

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы семенников от сравниваемых контрольных и опытных животных обрабатывали параллельно в одинаковых условиях. Погрешность измерений составила менее 5%.

В результате морфометрических исследований получены количественные непрерывные данные. Их обрабатывали с помощью лицензионной компьютерной программы

Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, серийный номер 31415926535897) с применением описательной статистики. Для каждого показателя определяли значение медианы (Me) и интерквартильного диапазона (IQR). Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test). Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование и морфометрию проводили с помощью цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) в комплексе с микроскопом Axioscop 2 plus (Carl Zeiss, Германия) и программы компьютерного анализа изображения ImageWarp (Bit Flow, США).

## Результаты и обсуждение

В семенниках опытных животных при однократном внутривентриальном введении

ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы наблюдается отечность межканальцевой стромы и уменьшение количества интерстициальных клеток по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Экспериментально установлено, что количество последних в межканальцевой строме семенников крыс опытной группы снижено во все сроки после воздействия липополисахарида по сравнению с контрольными животными. Статистически достоверное снижение их количества регистрируется на 3-и, 30-е, 40-е и 50-е сутки после воздействия на 24,42% ( $Z=2,61$ ,  $p=0,00$ ), на 10,87% ( $Z=2,19$ ,  $p=0,02$ ), на 19,51% ( $Z=2,20$ ,  $p=0,02$ ) и на 4,63% ( $Z=1,98$ ,  $p=0,04$ ), соответственно (табл. 2, рис. 1).

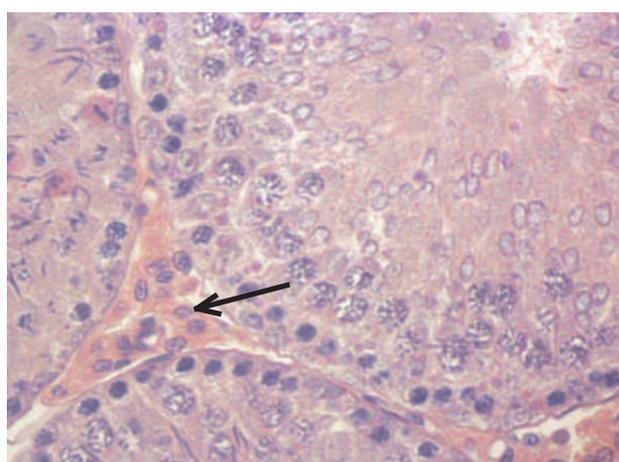
Интерстициальные эндокриноциты опытной группы отличаются полиморфизмом, располагаются преимущественно группами, имеют отростчатую или овальную форму. Цитоплазма клеток зачастую микровакуолизована с неравномерно распределенной и разной по тинкториальным свойствам зернистостью. Ядра клеток во все исследуемые сроки, как показали данные морфометрии, уменьшены в размере (табл. 3). Статистически достоверное снижение площади ядер регистрируется на 3-и, 40-е и 50-е сутки после воздействия ЛПС *S. marcescens* на 20,70% ( $Z=1,96$ ,  $p=0,04$ ), на 18,39% ( $Z=1,96$ ,  $p=0,06$ ) и на 2,87% ( $Z=1,96$ ,  $p=0,04$ ), соответственно.

В семенниках животных опытной группы

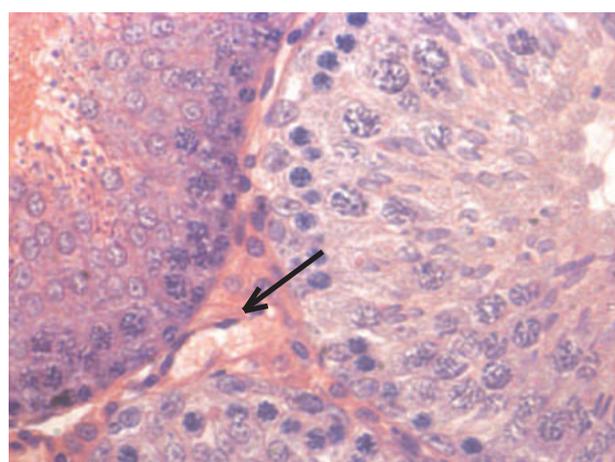
Таблица 2 – Количество интерстициальных клеток в межканальцевой строме семенников у самцов крыс в контрольной группе и после воздействия ЛПС *S. marcescens* на 3-и, 10-е, 20-е, 30-е, 40-е и 50-е сутки (Me ( $Q_1$ ;  $Q_2$ ))

Сроки после воздействия	Контроль n=36	Опыт n=36
3-и сутки	8,23 (8,07; 8,38)	7,09*↓ (6,48; 7,20)
10-е сутки	7,30 (6,93; 8,66)	6,54 (6,16; 7,05)
20-е сутки	8,17 (7,34; 8,87)	6,76 (6,51; 7,35)
30-е сутки	7,45 (7,31; 7,59)	5,91*↓ (5,76; 6,87)
40-е сутки	8,20 (7,88; 8,66)	6,01*↓ (5,88; 7,27)
50-е сутки	7,99 (7,81; 8,03)	7,12*↓ (6,98; 7,48)

Примечание: \* –  $p<0,05$  при сравнении с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра.



А



Б

Рисунок 1 – Интерстициальные клетки в межканальцевой строме семенников у крыс в контрольной группе (А), и у крыс на 3-и сутки после однократного внутривнутрибрюшинного введения ЛПС *S. marcescens* (Б). Уменьшение количества интерстициальных эндокриноцитов в семенниках у крыс в опытной группе. Окраска Г и Э. Цифровая микрофотография. Ув. об. 40.

Таблица 3 – Площадь ядер интерстициальных клеток в межканальцевой строме семенников у самцов крыс в контрольной группе и после воздействия ЛПС *S. marcescens* на 3-и, 10-е, 20-е, 30-е, 40-е и 50-е сутки (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>2</sub>))

Сроки после воздействия	Контроль n=36	Опыт n=36
3-и сутки	23,76 (23,57; 24,65)	18,84*↓ (15,59; 23,45)
10-е сутки	19,51 (18,55; 23,41)	19,89 (18,87; 24,86)
20-е сутки	19,08 (18,97; 21,45)	19,96 (19,69; 25,39)
30-е сутки	20,21 (19,56; 20,32)	18,19(15,84; 21,76)
40-е сутки	23,97 (23,91; 24,17)	19,56*↓ (16,73; 23,43)
50-е сутки	22,97 (22,93; 24,98)	22,31*↓ (19,65; 22,92)

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра.

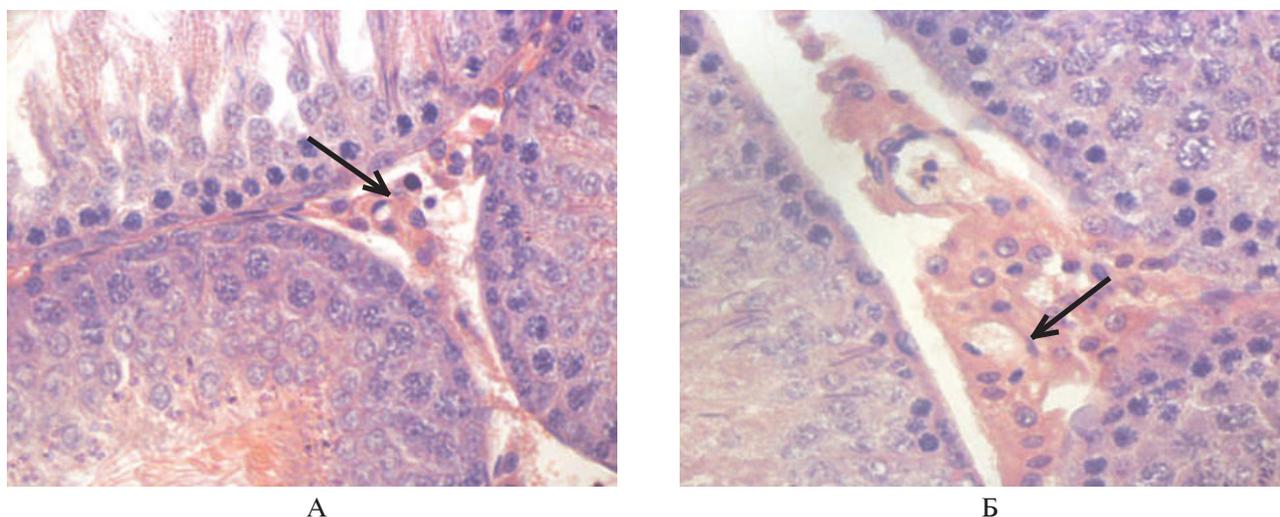


Рисунок 2 – Перитубулярные гемокапилляры в межканальцевой строме семенников у крыс в контрольной группе (А) и у крыс на 3-и сутки после однократного внутрибрюшинного введения ЛПС *S. marcescens* (Б). Увеличение диаметра перитубулярных гемокапилляров в семенниках у крыс в опытной группе. Окраска Г и Э. Цифровая микрофотография. Ув. об. 40.

Таблица 4 – Диаметр перитубулярных гемокапилляров в межканальцевой строме семенников у самцов крыс в контрольной группе и после воздействия ЛПС *S. marcescens* на 3-и, 10-е, 20-е, 30-е, 40-е и 50-е сутки (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>2</sub>))

Сроки после воздействия	Контроль n=36	Опыт n=36
3-и сутки	10,76 (10,14; 11,71)	14,76*↑ (14,51; 15,63)
10-е сутки	11,05 (9,68; 12,03)	12,41 (11,10; 13,48)
20-е сутки	11,30 (11,07; 11,76)	11,89 (11,16; 12,91)
30-е сутки	11,72 (11,44; 11,92)	15,40*↑ (15,00; 15,63)
40-е сутки	12,02 (11,49; 12,07)	15,37*↑ (14,35; 15,87)
50-е сутки	12,05 (11,72; 12,12)	12,31 (11,74; 12,65)

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении с контролем; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра.

при введении бактериального липополисахарида *S. marcescens* перитубулярные гемокапилляры расширены. В некоторых наблюдаются гемостаз и лейкоцитарная инфильтрация. Экспериментально установлено, что их диаметр увеличивается и статистически достоверные различия наблюдаются на 3-и сутки - на 37,17% ( $Z=2,12$ ,  $p=0,03$ ) (рис. 2), 30-е сутки - на 31,39% ( $Z=2,12$ ,  $p=0,03$ ) и 40-е сутки - и на 27,87% ( $Z=2,44$ ,  $p=0,01$ ) после воздействия (табл. 4).

### Заключение

Таким образом, в процессе исследования установлено, что введение бактериального липополисахарида *S. marcescens* самцам крыс вызывает развитие разнообразных структурных изменений в интерстициальной ткани семенников опытных животных. Наблюдается отечность межканальцевой стромы семенников и увеличение диаметра перитубулярных гемокапилляров, а также снижается количество интерстициальных эндокриноцитов и уменьшается площадь их ядер. Все вышеуказанные изменения сохраняются на протяжении довольно длительного периода после воздействия бактериального липополисахарида *S. marcescens* (3-и, 10-е, 20-е, 30-е, 40-е и 50-е сутки) и могут приводить к нарушению сперматогенеза у животных.

### References

1. Bykov BL. Spermatogenez u muzhchin v kontse XX veka (obzor literatury) [Spermatogenesis at men at the end of the 20th century (the review of literature)]. Problemy Reproduktsii. 2000;(1):6-13.
2. Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, Baltogiannis D, Giannakis D, Pardalidis N. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008 Apr;109(3-5):323-30.
3. de Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. Hum Reprod. 1998 Apr;13 Suppl 1:1-8.
4. Bergh A. Paracrine regulation of Leydig cells by the seminiferous tubules. Int J Androl. 1983 Feb;6(1):57-65.
5. Dudenkova NA, Shubina OS. Izmeneniia morfofunktsional'nogo sostoiianiia i produktivnosti semennykh zhelez belykh kryis pri vozdeistvii atsetata svintsia [Changes of a morfofunktsionalny state and efficiency of seed glands of white rats at lead acetate

### Литература

1. Быков, В. Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы) / В. Л. Быков // Проблемы репродукции. – 2000. – № 1. – С. 6–13.
2. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis / N. Sofikitis [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2008 Apr. – Vol. 109, N 3/5. – P. 323–330.
3. Spermatogenesis / D. M. de Kretser [et al.] // Hum. Reprod. – 1998 Apr. – Vol. 13, suppl. 1. – P. 1–8.
4. Bergh, A. Paracrine regulation of Leydig cells by the seminiferous tubules / A. Bergh // Int. J. Androl. – 1983 Feb. – Vol. 6, N 1. – P. 57–65.
5. Дуденкова, Н. А. Изменения морфофункционального состояния и продуктивности семенных желез белых крыс при воздействии ацетата свинца / Н. А. Дуденкова, О. С. Шубина // Фундам. исслед. – 2013. – №10, ч. 6. – С. 1253–1259.
6. Стресс-индуцированные изменения антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологии семенников крыс / К. А. Кидун [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 2. – С. 125–129.
7. Общая токсикология / под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. – Москва : Медицина, 2002. – 608 с.
8. Аль Меселмани, М. А. Влияние гамма-излучения на митохондриальное окисление в семенниках крыс / М. А. Аль Меселмани // Мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 17–20.
9. Role of androgen and gonadotrophins in the development and function of the Sertoli cells and Leydig cells: data from mutant and genetically modified mice / P. J. O'Shaughnessy [et al.] // Mol. Cell Endocrinol. – 2009 Jul. – Vol. 306, N 1/2. – P. 2–8.

Поступила 15.06.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

influence]. Fundam Issled. 2013;10 ch 6;1253-9.

6. Kidun KA, E. K. Solodova, Ugolnik TS, Doroshenko RV. Stress-indutsirovannye izmeneniia antioksidantnogo statusa spermatozoidov i morfologii semennykh kryis [The stress-induced changes of the antioxidative status of spermatozoons and morphology of spermaries of rats]. Problemy Zdorov'ia i Ekologii. 2014;(2):125-9.
7. Kurlyandskiy BA, Filov VA, red. Obshchaia toksikologiya [General toxicology]. Moscow, RF: Meditsina; 2002. 608 p.
8. Al Meselmani MA. Vliianie gamma-izlucheniia na mitokhondrial'noe okislenie v semennikakh kryis [Influence of a gamma radiation on mitochondrial oxidation in spermaries of rats]. Med Zhurn. 2010;(4):17-20.
9. O'Shaughnessy PJ, Morris ID, Huhtaniemi I, Baker PJ, Abel MH. Role of androgen and gonadotrophins in the development and function of the Sertoli cells and Leydig cells: data from mutant and genetically modified mice. Mol Cell Endocrinol. 2009 Jul;306(1-2):2-8.

Submitted 15.06.2016

Accepted 05.08.2016

**Сведения об авторах:**

Поплавская Е.А. – к.б.н., ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

***Information about authors:***

*Paplauskaya Elena A. – Candidate of Biological Sciences, teacher of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Educational Establishment «Grodno State Medical University».*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 230021 г. Гродно, ул. Белые Росы, 71А-42.  
E-mail: Len.poplavska@mail.ru – Поплавская Елена Александровна.

***Correspondence address:*** Republic of Belarus, 230021, Grodno, 71A Belyje Rosy str., 42. E-mail: len.poplavska@mail.ru – Paplauskaya Elena A.

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

## **ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ: ФОКУС НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ЭРИТРОЦИТОВ**

**АКУЛЁНОК А.В., КОЗЛОВСКИЙ В.И.**

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 25-32.

## **DIFFERENTIATED USE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS: FOCUS ON ENDOTHELIUM AND ERYTHROCYTES DAMAGE**

**AKULIONAK A.U., KOZLOVSKY V.I.**

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):25-32.

---

### **Резюме.**

Цель – обосновать дифференцированное использование антигипертензивных средств с учётом повреждения эндотелия и эритроцитов.

Материал и методы. Число циркулирующих эндотелиальных клеток, содержание свободного гемоглобина измерены у 74 пациентов с артериальной гипертензией II степени при применении различных комбинаций антигипертензивных средств. Определено число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение  $6,4 \pm 1,7$  лет наблюдения.

Результаты. Увеличение числа циркулирующих эндотелиальных клеток, содержания свободного гемоглобина ассоциировано с повышением риска инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией II степени в течение  $6,4 \pm 1,7$  лет. Применение комбинации «лизиноприл+гидрохлортиазид+амлодипин» сопровождалось наиболее выраженным снижением прогностически неблагоприятного числа циркулирующих эндотелиальных клеток и содержания свободного гемоглобина в сравнении с двухкомпонентной комбинацией «лизиноприл+гидрохлортиазид» ( $p < 0,05$ ).

Заключение. Повышение уровня маркёров повреждения эндотелия и эритроцитов является предиктором неблагоприятного среднесрочного прогноза при артериальной гипертензии и фактором, определяющим возможность применять антигипертензивные средства дифференцированно.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, эндотелий, эритроциты, прогноз, антигипертензивные средства.

### **Abstract.**

Objectives. To substantiate the differentiated use of antihypertensive drugs with endothelium and erythrocytes damage taken into account.

Material and methods. The number of circulating endothelial cells, the level of free hemoglobin were measured in 74 patients with arterial hypertension of the 2nd degree when applying various combinations of antihypertensive agents. The number of adverse cardiovascular events within  $6,4 \pm 1,7$  years of observation was determined.

Results. The increase in the number of circulating endothelial cells, the level of free hemoglobin is associated with an increased risk of myocardial infarctions, strokes, deaths in patients with hypertension of the 2nd degree within  $6,4 \pm 1,7$  years. The use of the combination «lisinopril+hydrochlorothiazide+amlodipine» was accompanied by the most pronounced reduction in the prognostically unfavorable number of circulating endothelial cells and the level of free hemoglobin in comparison with two-component combination «lisinopril+hydrochlorothiazide» ( $p < 0,05$ ).

Conclusions. The increase in the level of markers of endothelium and erythrocytes damage is a predictor of unfavorable medium-term prognosis in arterial hypertension and a determinant of the possibility to use antihypertensive agents differentially.

*Key words:* arterial hypertension, endothelium, erythrocytes, prognosis, antihypertensive drugs.

---

Артериальная гипертензия (АГ) остаётся ведущей причиной сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости во всём мире [1]. Уровень артериального давления (АД) является важным, но не единственным фактором, определяющим прогноз и тактику лечения при АГ. Установлено, что с наличием и тяжестью АГ ассоциирована степень повреждения эндотелия [2]. Выявлена связь между дисфункцией/повреждением эндотелия и внутрисосудистым гемолизом [3]. Повреждение эндотелия и эритроцитов ассоциированы с увеличением общего периферического сопротивления сосудов, прогрессированием атеросклероза и АГ, поражением органов-мишеней [4, 5, 6].

Оценка повреждения эндотелия и эритроцитов может быть перспективным подходом в прогнозировании сердечно-сосудистого риска. Различный исходный общий сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ определяет различия в тактике антигипертензивной терапии, что позволяет получить максимальный эффект от терапии АГ [7]. Определено, что применение антигипертензивных лекарственных средств (АГС) сопровождалось уменьшением сердечно-сосудистого риска, что обусловлено как зависимыми от артериального давления (АД) [8], так и негемодинамическими эффектами АГС [9]. Установлено, что АГС имели различную эффективность в отношении коррекции дисфункции эндотелия и других нарушений микроциркуляции [10].

В связи с вышеизложенным, актуально обоснование дифференцированного использования антигипертензивных средств с учётом повреждения эндотелия и эритроцитов.

### Материал и методы

В кардиологическом отделении Витебской городской центральной клинической больницы проведено обследование и лечение 74 пациентов с АГ II степени в сочетании с неосложнённым гипертоническим кризом (ГК). Для купирования ГК применяли следующие АГС перорально [11]: каптоприл 12,5-25 мг, нифедипин 10 мг, пропранолол 40 мг, фуросемид 40-80 мг, клонидин 0,075-0,015 мг.

Среди пациентов с АГ (средний возраст  $58 \pm 7,1$  лет) были 31 (41,9%) мужчина и 43 (59,1%) женщины. Все пациенты состояли на диспансерном учёте в связи с наличием АГ;

продолжительность АГ составила  $10,7 \pm 8,2$  лет. Критерии включения пациентов в исследование: диагноз эссенциальной АГ II степени в сочетании с неосложнённым ГК. Критерии исключения пациентов из исследования: возраст менее 30 лет или свыше 70 лет, вторичные формы АГ, злокачественные новообразования, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК) (по классификации NYHA), печёчно-клеточная и терминальная почечная недостаточность, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, перенесенный менее шести месяцев назад, сахарный диабет, облитерирующий атеросклероз, беременность, предшествующий исследованию приём нестероидных противовоспалительных средств, не прямых антикоагулянтов.

Среди пациентов выделили три группы комбинированной двух- и трёхкомпонентной антигипертензивной терапии: в 1-ой группе ( $n=21$ ) пациенты принимали лизиноприл (10 мг 1 раз в сутки) в комбинации с гидрохлортиазидом (ГХТ) (25 мг 1 раз в сутки) и амлодипином (5 мг 1 раз в сутки), во 2-ой ( $n=18$ ) – лизиноприл (10 мг 1 раз в сутки) в комбинации с ГХТ (25 мг 1 раз в сутки), в 3-ей ( $n=21$ ) – лизиноприл (10 мг 1 раз в сутки) в комбинации с ГХТ (25 мг 1 раз в сутки) и ателололом (50 мг 1 раз в сутки). Средняя продолжительность лечения в стационаре составила  $10 \pm 2$  дня.

Программа обследования контрольной группы и пациентов с АГ II степени включала: сбор жалоб, индивидуального и семейного медицинского анамнеза, физикальное исследование на предмет выявления вторичной АГ, поражения органов-мишеней и ожирения, лабораторное и инструментальное обследование согласно рекомендациям [11]. С помощью микроскопа Micros MC-300 (XP) (Австрия) определяли число циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методу [12]. Содержание свободного гемоглобина (СГ) в сыворотке крови определяли методом [13] с помощью спектрофотометра PV1251 С «СОЛАР» (Беларусь). Исследование числа ЦЭК, содержания СГ осуществляли при ГК (в течение первых суток от момента поступления в стационар) и

в конце стационарного лечения.

В течение  $6,4 \pm 1,7$  лет в группе пациентов отслеживали следующие неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС): инфаркты миокарда (ИМ), мозговые инсульты (МИ) и летальные исходы (ЛИ) в связи с болезнями системы кровообращения. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью электронных таблиц Excel 7 («Microsoft», USA), пакета прикладных программ Statistica 10.0 («StatSoft», USA) и MedCalc 10.2 (MedCalc Software, Belgium). Применялись методы непараметрического анализа с использованием критериев Вилкоксона, Манна-Уитни, критерия согласия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Анализ выживания проводили по методу Каплана-Мейера. Выявление факторов высокого риска сердечно-сосудистых исходов, установление пороговых значений этих факторов проводили с помощью логистического регрессионного анализа и ROC-анализа [14]. Разработка подхода к дифференцированному применению АГС включала:

1. Исследование числа ЦЭК, содержания СГ в группах пациентов, получавших различные АГС.

2. Определение с помощью ROC-анализа пороговых значений числа ЦЭК, содержания СГ, ассоциированных с повышением относительного риска развития неблагоприятных ССС. Снижение уровня маркёров повышенного риска неблагоприятных ССС ниже установленного порогового значения считали критерием достижения суррогатной конечной точки при проведении антигипертензивной терапии. Сравнение частоты неблагоприятных факторов при различных вариантах антигипертен-

зивной терапии проводили с помощью точного критерия Фишера.

3. Обоснование подхода к дифференцированному применению АГС с учётом: частоты выявления факторов, ассоциированных с высоким риском развития неблагоприятных ССС, в конце стационарного применения различных АГС; коэффициента риска развития неблагоприятных ССС при применении различных АГС в течение периода наблюдения с помощью метода Каплана-Мейера.

## Результаты

Целевое АД (менее 140/90 мм рт.ст.) достигнуто у 63 (85,1%) пациентов. Изменения систолического и диастолического АД при приёме различных АГС представлены в таблице 1.

Наиболее выраженное снижение АД выявлено при применении комбинации «лизиноприл + ГХТ + амлодипин» (1-я группа), однако отличия с другими группами статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Выявлено значимое снижение числа ЦЭК и содержания СГ во всех группах пролеченных пациентов ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

При сравнении схем комбинаций АГС наименьшие значения числа ЦЭК и содержания СГ отмечали в 1-ой группе (лизиноприл + ГХТ + амлодипин), отличия с другими группами также недостоверны ( $p > 0,05$ ).

За  $6,4 \pm 1,7$  лет наблюдения в группе пациентов с АГ II степени зарегистрировано: 9 инфарктов миокарда – у 12% пациентов, 7 мозговых инсультов – у 9%, 15 летальных исходов – у 20% пациентов. Суммарная конечная точ-

Таблица 1 – Динамика показателей артериального давления в группах пациентов с артериальной гипертензией II степени при терапии различными антигипертензивными средствами

Группы пациентов, получавших:	САД, мм рт.ст. (M±SD)		ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	
	при ГК	в конце стационарного лечения	при ГК	в конце стационарного лечения
1. лизиноприл+ГХТ+амлодипин (n=21)	187,4±24,9	128,1±8,1*	103,6±16,4	80±5*
2. лизиноприл+ГХТ (n=18)	186,7±19,9	137,2±19,6*	104,2±14,3	84,7±10,2*
3. лизиноприл+ГХТ+атенолол (n=21)	188,3±23,4	133,3±11,6*	104,3±12,3	81,8±7,5*

Примечание: \* – статистически значимые различия показателей АД при ГК и в конце стационарного лечения ( $p < 0,01$ ).

Таблица 2 – Динамика числа циркулирующих эндотелиальных клеток и содержания свободного гемоглобина в группах пациентов с артериальной гипертензией II степени при терапии различными антигипертензивными средствами

Группы пациентов, получавших:	Число ЦЭК на 100 мкл, (M±SD)		Содержание СГ×10 <sup>-3</sup> г/л, (M±SD)	
	при ГК	в конце стационарного лечения	при ГК	в конце стационарного лечения
1. лизиноприл+ГХТ+амлодипин (n=21)	142,7±26,7	101,6±26,7*	60,1±46,7	36,4±16,1*
2. лизиноприл+ГХТ (n=18)	140,2±41,2	107,8±48,7*	59,8±35,4	48,6±33,4*
3. лизиноприл+ГХТ+атенолол (n=21)	136,6±44,4	108,4±45,9*	58,1±36,4	40,8±22,5*

Примечание: \* – статистически значимые отличия показателей при ГК и в конце стационарного лечения в соответствии с критерием Вилкоксона (p<0,05).

Таблица 3 – Пороговые значения факторов, ассоциированные с повышением относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с артериальной гипертензией II степени в течение 6,4±1,7 лет

Фактор	Пороговые значения	Se, %	Sp, %	ОР	[95% ДИ]
Частота сердечных сокращений	<b>&gt; 80 ударов в минуту</b>	<b>68,2</b>	<b>57,7</b>	<b>2,1</b>	<b>1,1-4,6</b>
	> 72 ударов в минуту	57,1	73,5	2,4	1,2-4,7
Гипертрофия левого желудочка (по данным ЭКГ)	наличие	86,4	59,6	5,4	1,7-16,6
Расчётная скорость клубочковой фильтрации (по СКД-ЕРІ)	≤ 57 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,8	61,5	4,3	1,6-11,4
Число ЦЭК	<b>&gt; 132 клеток/100 мкл</b>	<b>81,8</b>	<b>63,5</b>	<b>4,5</b>	<b>1,7-12</b>
	> 122 клеток/100 мкл	77,3	75	5	2,1-12,1
Содержание СГ	<b>&gt; 75×10<sup>-3</sup> г/л</b>	<b>68,2</b>	<b>92,3</b>	<b>6,2</b>	<b>3-12,9</b>
	> 45×10 <sup>-3</sup> г/л	68,2	84,6	4,8	2,2-10,1

Примечание: значения показателей при ГК выделены полужирным курсивом; Se – чувствительность, Sp – специфичность.

ка (ИМ+МИ+ЛИ) выявлена у 30% пациентов. Установлены пороговые значения факторов, статистически значимо ассоциированные с увеличением относительного риска (ОР) развития неблагоприятных ССС у 74 пациентов с АГ II степени в течение 6,4±1,7 лет (табл. 3).

Уменьшение повреждения эндотелия и эритроцитов в виде снижения числа ЦЭК и содержания СГ, соответственно, ниже установленного порогового значения может быть, наряду с достижением целевого АД, суррогатной конечной точкой в терапии пациентов с АГ.

С помощью точного критерия Фишера выявлены отличия при сравнении частоты достижения числа ЦЭК менее 122 клеток/100 мкл и содержания СГ менее 45×10<sup>-3</sup> г/л к концу стационарного лечения при применении различ-

ных АГС (табл. 4).

Снижение числа ЦЭК и содержания СГ ниже порогового значения, ассоциированного с высоким риском развития неблагоприятных ССС, реже достигалось при 2-компонентной терапии (лизиноприл в сочетании с ГХТ) по сравнению с 3-компонентной: лизиноприл в сочетании с ГХТ и амлодипином (p<sub>Fisher</sub>=0,056) и лизиноприл в сочетании с ГХТ и атенололом (p<sub>Fisher</sub>=0,2).

Определено, что проведение 3-компонентной терапии (лизиноприл + ГХТ + амлодипин) в сравнении с 2-компонентной (лизиноприл + ГХТ) сопровождалось снижением риска неблагоприятных ССС в течение 6,4±1,7 лет наблюдения (p=0,033) (рис. 1).

С учётом установленных отличий пред-

Таблица 4 – Распределение пациентов с артериальной гипертензией II степени в группах различной антигипертензивной терапии в зависимости от частоты достижения суррогатной конечной точки к концу стационарного лечения

Число ЦЭК и содержание СГ	Число (%) [95% ДИ] пациентов с АГ, получавших:		
	лизиноприл+ГХТ (n=18)	лизиноприл+ГХТ+амлодипин (n=21)	лизиноприл+ГХТ+атенолол (n=21)
менее или равно (122 клеток/100 мкл и $45 \times 10^{-3}$ г/л)	6 (33,3%) [9,2-57,4]	14 (66,7%) [44,7-88,6]	12 (57,1%) [34,1-80,2]
более (122 клеток/100 мкл и $45 \times 10^{-3}$ г/л)	12 (66,7%) [42,5-90,8]	7 (33,3%) [11,3-55,3]	9 (42,9%) [19,8-65,9]

Примечание: \* – статистически значимые различия в сравнении с группой, получавшей каптоприл ( $p_{\text{Fisher}} < 0,05$ ).

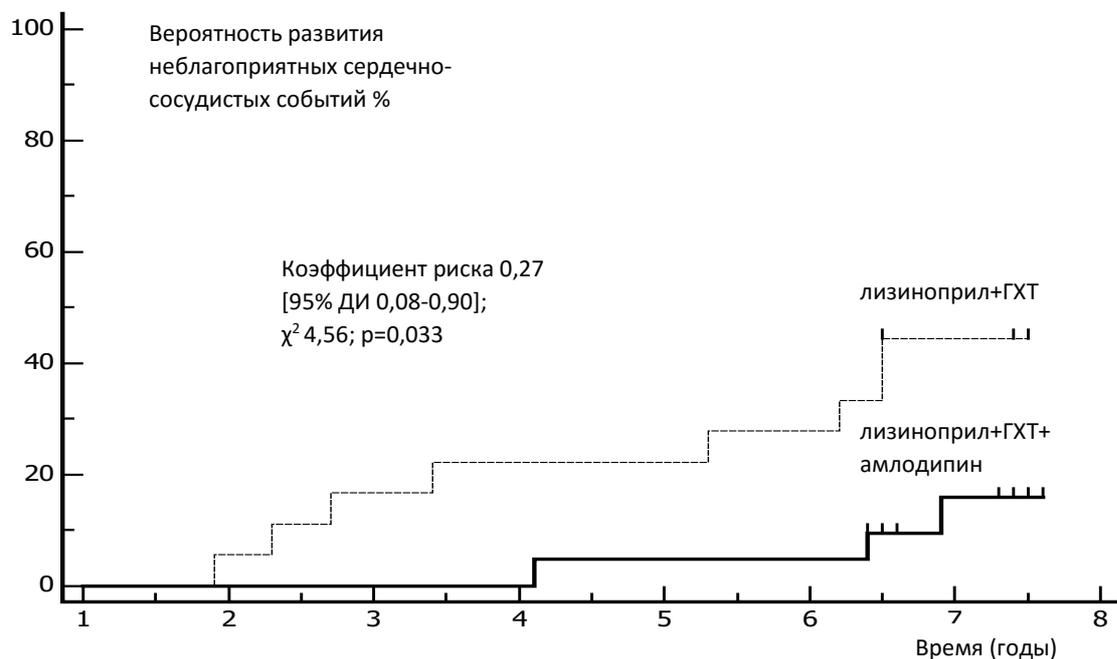


Рисунок 1 – Кривые Каплана-Мейера, отражающие вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах различных комбинаций антигипертензивных средств.

ложена схема дифференцированного выбора АГС для пациента с АГ с учётом достижения суррогатной конечной точки – снижения числа ЦЭК менее 122 клеток/100 мкл и содержания СГ менее  $45 \times 10^{-3}$  г/л (рис. 2).

### Обсуждение

В нашем исследовании обнаружено увеличение уровня маркёров повреждения эндотелия и эритроцитов у пациентов с АГ при ГК в сравнении с пациентами в конце стационарного лечения АГС. Полученные результаты согласуются с данными о повышении повреждения эндотелия при АГ [15].

С учётом повышения содержания СГ при ГК можно думать о развитии феномена внутрисосудистого гемолиза низкой интенсивности. Важно отметить, что СГ оказывает цитотоксические и прооксидантные эффекты в отношении эндотелия [3, 16], вызывая его повреждение. Показано, что гемолиз-индуцированная дисфункция эндотелия, включающая инактивацию монооксида азота при взаимодействии с СГ и развитие «окислительного» стресса [3], может сопровождаться вазоконстрикцией и существенным повышением АД [16].

Обнаруженная в нашей работе взаимосвязь между маркёрами повреждения эндотелия

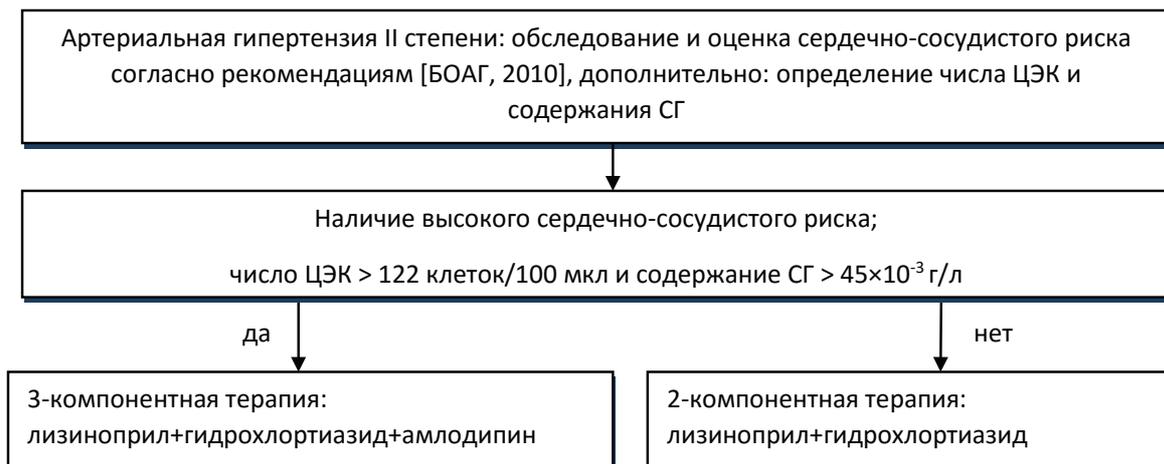


Рисунок 2 – Схема дифференцированного применения антигипертензивных средств с учётом повреждения эндотелия и эритроцитов.

и эритроцитов и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий подтверждает значимую роль эндотелия и эритроцитов в патогенезе поражения органов-мишеней при АГ [15].

Выявлено, что приём комбинации АГС сопровождался снижением содержания СГ и числа ЦЭК. При этом наиболее выраженное влияние на снижение маркёров повреждения эндотелия и эритроцитов отмечено при использовании трёхкомпонентной комбинации «лизиноприл+гидрохлортиазид+амлодипин». Важно подчеркнуть, что приём данной комбинации сопровождался существенным снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение  $6,4 \pm 1,7$  лет. Различная эффективность АГС в отношении коррекции повреждения и дисфункции эндотелия, также как и других нарушений микроциркуляции [17] требует дальнейшего исследования механизмов, лежащих в основе плейотропных эффектов АГС.

### Заключение

Увеличение числа циркулирующих эндотелиальных клеток, содержания свободного гемоглобина свыше определённых пороговых значений ассоциировано с повышением относительного риска инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией II степени в течение  $6,4 \pm 1,7$  лет.

Прогностически неблагоприятное повышение числа циркулирующих эндотелиальных

клеток более 122 на 100 мкл и содержания свободного гемоглобина более  $45 \times 10^{-3}$  г/л чаще выявлено при двухкомпонентной терапии (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом) в сравнении с трёхкомпонентной терапией (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом и амлодипином ( $p_{\text{Fisher}}=0,056$ ), лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом и атенололом ( $p_{\text{Fisher}}=0,2$ )). Проведение трёхкомпонентной терапии (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом и амлодипином) в сравнении с двухкомпонентной (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом) сопровождалось снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение  $6,4 \pm 1,7$  лет наблюдения ( $p=0,033$ ).

У пациентов с артериальной гипертензией II степени и высоким риском развития инфарктов миокарда, мозговых инсультов, летальных исходов, имеющих число циркулирующих эндотелиальных клеток более 122 клеток/100 мкл и содержание свободного гемоглобина более  $45 \times 10^{-3}$  г/л, целесообразно проведение трёхкомпонентной антигипертензивной терапии (лизиноприл в сочетании с гидрохлортиазидом и амлодипином).

### Литература

1. Messerli, F. H. Essential hypertension / F. H. Messerli, B. Williams, E. Ritz // Lancet. – 2007 Aug. – Vol. 370, N 9587. – P. 591–603.
2. Arikan, E. Endothelial damage and hemostatic markers in patients with uncomplicated mild-to-moderate hypertension and relationship with risk factors / E. Arikan, S. Sen // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2005

- Apr. – Vol. 11, N 2. – P. 147–159.
3. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin / P. C. Minecci [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005 Dec. – Vol. 115, N 12. – P. 3409–3417.
  4. Endothelium, aging, and hypertension / S. Taddei [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2006 Apr. – Vol. 8, N 1. – P. 84–89.
  5. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis / B. J. van den Born [et al.] // J. Hypertens. – 2011 May. – Vol. 29, N 5. – P. 922–927.
  6. Jeney, V. Red blood cell, hemoglobin and heme in the progression of atherosclerosis / V. Jeney, G. Balla, J. Balla // Front. Physiol. – 2014 Oct. – Vol. 5. – P. 379.
  7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk [et al.] // Eur. Heart. J. – 2012 Jul. – Vol. 33, N 13. – P. 1635–1701.
  8. Staessen, J. A. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs / J. A. Staessen, W. H. Birkenhager // Lancet. – 2005 Sep. – Vol. 366, N 9489. – P. 869–871.
  9. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) / N. R. Poulter [et al.] // Lancet. – 200 Sep. – Vol. 366, N 9489. – P. 907–913.
  10. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function / L. Ghiadoni [et al.] // Hypertension. – 2003 Jun. – Vol. 41, N 6. – P. 1281–1286.
  11. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии : нац. рек. / А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2010. – 52 с.
  12. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, N 2. – P. 140–144.
  13. Перспективы использования в клинической практике бензидинового метода определения свободного гемоглобина в крови / В. И. Козловский [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 53–60.
  14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
  15. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in hypertension / C. J. Boos [et al.] // Chest. – 2007 Nov. – Vol. 132, N 5. – P. 1540–1547.
  16. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease / R. P. Rother [et al.] // JAMA. – 2005 Apr. – Vol. 293, N 13. – P. 1653–1662.
  17. Félétou, M. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets / M. Félétou, R. Köhler, P. M. Vanhoutte // Curr. Hypertens. Rep. – 2010 Aug. – Vol. 12, N 4. – P. 267–275.

Поступила 03.05.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

## References

1. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. Lancet. 2007 Aug;370(9587):591-603.
2. Arikan E, Sen S. Endothelial damage and hemostatic markers in patients with uncomplicated mild-to-moderate hypertension and relationship with risk factors. Clin Appl Thromb Hemost. 2005 Apr;11(2):147-59.
3. Minneci PC, Deans KJ, Zhi H, Yuen PS, Star RA, Banks SM et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin. J Clin Invest. 2005 Dec;115(12):3409-17.
4. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti A. Endothelium, aging, and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2006 Apr;8(1):84-9.
5. van den Born BJ, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JC, Levi M, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. J Hypertens. 2011 May;29(5):922-7.
6. Jeney V, Balla G, Balla J. Red blood cell, hemoglobin and heme in the progression of atherosclerosis. Front Physiol. 2014 Oct;5:379.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701.
8. Staessen JA, Birkenhäger WH. Evidence that new antihypertensives are superior to older drugs. Lancet. 2005 Sep;366(9489):869-71.
9. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet. 2005 Sep;366(9489):907-13.
10. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. Hypertension. 2003 Jun;41(6):1281-6.
11. Мрочек АГ, Неchesова ТА, Коробко ИЮ, Ливентсева ММ, Павлова ОС, Пристром АМ. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии [Diagnostics, treatment and prophylaxis of arterial hypertension]: nats rek. Minsk, RB; 2010. 52 p.
12. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov. 1978;27(2):140-4.

13. Kozlovskiy VI, Akulenok AV, Bykovskiy PP, Nikolaykin SV. Perspektivy ispol'zovaniia v klinicheskoi praktike benzidinovogo metoda opredeleniia svobodnogo gemoglobina v krovi [Prospects of use in clinical practice benzidine a method of definition of a free hemoglobin in a blood]. Vestn VGMU. 2009;8(3):53-60.
14. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Use of a package of the STATISTICA application programs]. Moscow, RF: Media Sfera; 2002. 312 p.
15. Boos CJ, Lane DA, Karpha M, Beevers DG, Haynes R, Lip GY. Circulating endothelial cells, arterial stiffness, and cardiovascular risk stratification in hypertension. Chest. 2007 Nov;132(5):1540-7.
16. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005 Apr;293(13):1653-62.
17. Félétou M, Köhler R, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors and hypertension: possible roles in pathogenesis and as treatment targets. Curr Hypertens Rep. 2010 Aug;12(4):267-75.

Submitted 03.05.2016

Accepted 05.08.2016

#### **Сведения об авторах:**

Акулёнок А.В. – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

#### **Information about authors:**

*Akulionak A.U. – senior teacher of the Chair of General and Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Kozlovsky V.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Faculty Therapy, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: alex.eagle78@gmail.com – Акулёнок Александр Владимирович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of General and Clinical Pharmacology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: alex.eagle78@gmail.com – Akulionak Aliaksandr U.

© СИРОТКО О.В., 2016

## ВОПРОСЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

СИРОТКО О.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 33-39.

## QUESTIONS OF INSTRUMENTAL DIAGNOSIS OF REACTIVE ARTHRITIS

SIROTKA V.V.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):33-39.

### Резюме.

Цель – изучение особенностей и характера поражений суставов у пациентов с реактивным артритом с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) суставов, оценка их информативности.

Материал и методы. Было обследовано 56 пациентов с РеА, медиана возраста которых составила 34 года (31-42), а медиана длительности течения артрита – 1 год (0,3-3,25). Всем пациентам выполнялось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Исследование воспаленных суставов включало МРТ в режимах T1W, T2W, STIR, мультиплоскостное динамическое ультразвуковое исследование в В-режиме и Rg-графию.

Результаты. При выполнении МРТ пораженных суставов четко визуализировались воспаленные энтезы (утолщение, разволокнение, появление участков пониженной и повышенной плотности, микроразрывы волокон), наличие под ними локального остейта и эрозивного дефекта замыкательной пластины кости. При выполнении УЗИ воспаленного сустава определялся нелинейный краевой дефект кортикального слоя кости с гиперэхогенным контуром в местах фиксации воспаленного энтеза с пониженной эхогенностью за счет острого воспаления с анэхогенными участками – микронадрывами. Суставная поверхность костей в местах фиксации синовия была с четким гиперэхогенным, ровным контуром, а синовиальная оболочка без патологической васкуляризации и очагового утолщения. При проведении исследования во всех пораженных суставах у пациентов с данной патологией была выявлена положительная «болевая проба» под контролем УЗИ.

Закключение. Нами было установлено, что УЗИ не уступает МРТ в оценке характера и степени поражения сухожильно-связочного аппарата и тканей, окружающих суставы. Ультразвуковыми критериями поражения суставов при РеА являются: энтезит, остейт замыкательной пластины кости под воспаленным энтезом, эрозии воспаления в местах инсерции воспаленных энтезов, параэнтезиальный отек и /или параэнтезиальный выпот, положительная «болевая проба» при пальпации пораженного энтеза под контролем УЗИ.

*Ключевые слова: реактивный артрит, энтезит, остейт, эрозия.*

### Abstract.

Objectives. To study the characteristics and nature of the joints lesions in patients with reactive arthritis using magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography (USG) of the joints, to assess their informativeness.

Material and methods. We examined 56 patients with ReA, whose average age was 34 years (31-42), and whose median duration of arthritis made up 1 year (from 0,3 to 3,25). All patients underwent comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination. The study of the inflamed joints included MRI in the T1W, T2W, STIR modes, multiple-scale dynamic ultrasound examination in B-mode and X-ray examination.

Results. When performing MRI of the affected joints the inflamed entheses (thickening, microfractured fibers, the appearance of the sites of the decreased and increased density), the presence beneath them of local osteitis and

erosive defect of the vertebral end bone plate were clearly visualized. When conducting ultrasound investigation of the inflamed joint nonlinear boundary defect of the cortical bone layer with a hyperechogenic contour in the places of the inflamed enthesis fixation with reduced echogenicity due to the acute inflammation with anechogenic areas – microtears was determined. Articular surface of the bones in the places of the synovial fixation was with a clearly hyperechogenic, smooth contour, and the synovium without any pathological vascularization and focal thickening. When conducting the research in all affected joints of the patients with this pathology we revealed positive «pain test» under ultrasound control.

Conclusions. We have found that ultrasound is not inferior to MRI with regard to its informativeness in the assessment of the nature and extent of the pathological process in the tendinous-ligamentous apparatus and tissues surrounding the joints. Ultrasonic criteria of the joints lesions in ReA are: enthesitis, osteitis of the vertebral end plate of the bone under the inflamed enthesis, inflammation erosions in the places of the inflamed entheses insertion, paraentheseal edema and / or exudation, positive «pain test» on palpation of the affected enthesis under ultrasound control.

*Key words: reactive arthritis, enthesitis, osteitis, erosion.*

Реактивный артрит является воспалительным заболеванием суставов. Он относится к группе заболеваний ассоциированных с HLA-B27 – спондилоартроартитии (СпА) [1]. Под РеА подразумевают стерильное воспаление суставов во время или после инфекционного поражения какой-либо структуры организма [2]. Формулировка была позже изменена, потому что бактериальные антигены и нуклеиновые кислоты бактериальных возбудителей были обнаружены в пораженных суставах [3]. В последние годы ревматологами разных стран отмечается рост заболеваемости РеА на 50%, как в молодом, так и в пожилом возрасте. Частота его составляет 1-3% у пациентов, перенесших урогенитальную и 1,5-4% (до 12%) - кишечную инфекцию с распространенностью 0,1-7%, но эта изменчивость велика среди различных географических местностей [4, 5]. В большинстве случаев наблюдается регрессия заболевания. Согласно эпидемиологическим данным, после первой атаки РеА в 15-17% случаев отмечается рецидив заболевания. Причем было отмечено, что в 15-50% случаев хроническое течение заболевания, что нередко является причиной длительной нетрудоспособности пациентов [6].

У 20% пациентов РеА возникает та или иная форма хронического периферического артрита и/или поражения осевого скелета. Персистирующее длительное течение РеА зачастую сопровождается деструктивным артритом, при котором эрозивное поражение суставов формируется в основном при вовлечении мелких суставов запястья, стоп, пальцев и составляет около 10% от всех видов поражения типичных для РеА [7]. Следует отметить тот

факт, что при хронической форме РеА около 42 % пациентов становятся инвалидами [8].

В практическом здравоохранении диагностика РеА имеет определенные сложности, особенно на ранней стадии, которые обусловлены тем, что наиболее доступным и распространенным для исследования суставов является Rg-графия. Существуют данные о том, что изменения, которые обнаруживаются на Rg-грамме пораженных суставов при РеА не являются специфичными, могут выявляться при других заболеваниях суставов. Как показали Scheel А.К. и соавт., самым главным недостатком Rg-графии в диагностике пораженных суставов является то, что она позволяет обнаружить ранние изменения (околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей, кистовидные просветления костной ткани) не ранее 3-6 месяцев от дебюта заболевания; в свою очередь поражения сухожильно-связочного аппарата не обнаруживаются; костный анкилоз может быть обнаружен лишь спустя 4-5 лет от начала артрита; эрозивные поражения, которые достоверно подтверждают заболевание, рентгенологический метод позволяет обнаружить не ранее 12-18 месяцев от начала заболевания [9].

На сегодняшний день с целью раннего выявления заболеваний суставов и костей используют магнитно-резонансную томографию (МРТ) [10, 11]. Несмотря на высокую информативность в визуализации патологического процесса, МРТ имеет ряд противопоказаний и ограничений в применении. Среди них: наличие металлоконструкций, клаустрофобия, избыточная масса тела (более 100 кг), высокая стоимость и низкая доступность исследования [12].

Естественным является тот факт, что для активного внедрения в практическое здравоохранение и достижения социально значимых результатов эффективные методы диагностики РеА должны быть доступны широкому кругу населения, в том числе всем пациентам с наличием суставного синдрома.

Высокая информативность и разрешающая способность ультразвуковых аппаратов, отсутствие лучевой нагрузки при исследовании, получение информации в режиме реального времени, наглядность, отсутствие противопоказаний к исследованию являются основанием для широкого применения УЗИ практически в любой области медицины.

По ряду свойств и характеристик, которые необходимы для использования в ревматологии, УЗИ является относительно дешевым и общедоступным методом, который мало чем уступает МРТ. В своем исследовании Wakefield, R.J. и соавторы сообщают, что УЗИ имеет преимущество перед рентгенографией в выявлении костных эрозий суставов пальцев у пациентов с ревматоидным артритом. Backhaus M. и соавторы при изучении информативности инструментальных методов исследований в диагностике РА получили данные о более высокой чувствительности УЗИ (41%) в обнаружении синовитов по сравнению с МРТ суставов.

Цель нашей работы – изучение особенностей и характера поражений суставов у пациентов с реактивным артритом с применением МРТ и УЗИ суставов, оценка их информативности.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели в исследование были включены 56 пациентов с РеА, которые отвечали предварительным Международным критериям (4<sup>th</sup> International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin 1999) [13]. Среди них женщины составили 26 человек (46,4%), мужчины – 30 человек (53,6%). Медиана возраста пациентов составила 34 года (31-42). Медиана длительности течения РеА составила 1 год (0,3-3,25), при этом 30 (55,6%) пациентов было с острым РеА и 26 (44,4%) пациентов с хроническим РеА. Активность I степени была определена у 18 (32,1%) пациентов, II – у 30 (53,6%), III – у 8 (14,3%). Рентгено-

логическую I стадию артрита имел 31 (55,4%) пациент с РеА, II – 20 (35,7%), III – 2 (3,6%). Структурных изменений со стороны суставов рентгенологическим методом не было обнаружено у 3 (5,3%) лиц. У 25 (44,6%) пациентов с РеА имел место олигоартрит, у 30 (53,6%) – полиартрит, у 1 (1,8%) пациента – моноартрит, у 30 (53,6%) – ассиметричное поражение суставов, у 42 (77,8%) – поражение нижних конечностей. Сакроилеит III рентгенологической стадии был диагностирован в 1 (1,8%) случае, пяточные шпоры – в 1 (1,8%). Функциональные нарушения суставов I степени определялись у 31 (55,4%) пациента с РеА, II степени – у 25 (44,6%).

Все пациенты с РеА имели в момент обследования либо в анамнезе подтвержденную урогенитальную хламидийную инфекцию. Диагностика урогенитальной инфекции проводилась методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и реакцией иммуно-флуоресценции (РИФ). У представителей группы на момент обследования имели место следующие внесуставные проявления заболевания: цервицит в 8 (14,3%) случаях, уретрит – в 5 (8,9%), конъюнктивит – в 2 (3,6%), хронический простатит – в 2 (3,6%), увеит – в 1 (1,8%). Сопутствующие заболевания были установлены у 20 (35,7%) пациентов с РеА. НПВС-гастропатия выявлена в 11 (19,6%) случаях, узловой зоб – в 5 (8,9%), язва двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии – в 2 (3,6%), артериальная гипертензия – в 2 (3,6%). Во всех случаях пациентам с РеА назначалась антибактериальная терапия и нестероидные противовоспалительные препараты, 14 (25,9%) пациентов принимали сульфасалазин в дозе 2,0 г в день.

У всех пациентов проводили опрос с целью выяснения жалоб, сбора анамнеза жизни и анамнеза заболевания, для выявления патологии суставов. Пациентам выполнялось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, которое включало стандартную Rg-графию в прямой проекции.

Магнитно-резонансная томография суставов выполнялась на МР-томографе Philips Medical Systems Nederland B.V. 1.5 Т. Обследование проводилось с использованием многопроекционных режимов: T1W и T2W, а также в режиме с подавлением сигнала от жировой ткани (STIR). Просмотр изображения проводился с помощью программного обеспечения

(ПО) «2.1.5, 2.1.5.5, Gyroscan PMS/DICOM 4.0 MR datadefs Revision:6.30», а на персональном компьютере с помощью ПО «Philips DICOM Viewer R1.2V1L1-SP01 (2006-05-11)».

Всем пациентам проводилось мультиплоскостное динамическое исследование суставов, которое выполнялось на ультразвуковом аппарате экспертного класса «Voluson 730 GE-Expert» (GE Medical Systems, Wisconsin, U.S.A.) оборудованным линейным преобразователем с частотой 12 мГц в В-режиме и в цветовом режиме (цветовой Допплер) с частотой 9.0 мГц.

В исследовании использовали стандартный пакет SPSS 6.0 for Windows. Учитывая неправильное распределение изучаемых признаков, нами использовались методы описательной непараметрической статистики, включающие оценку медианы (Me), 1-й и 3-й квартили, доля (%) от общего числа случаев (количества суставов). Для корреляционного анализа использовался U-критерий Манна-Уитни и критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения вероятности превышающей 95%

( $p < 0,05$ ). Для вычисления специфичности и чувствительности «нового» теста относительно «стандартного» и доли истинных результатов «нового» теста нами использовалась четырехпольная таблица Флетчера 2×2.

### Результаты и обсуждение

При выполнении МРТ пораженных суставов четко визуализировались пораженные энтезы, наличие под ними локального остеита и эрозивного дефекта замыкательной пластины кости (рис. 1).

Поражение энтезов встречалось в виде следующих структурных изменений: утолщение, разволокнение, появления участков пониженной и повышенной плотности, микроразрывы (дефекты) волокон (рис. 2).

В ходе проведения УЗИ суставов у пациентов с РеА визуализировались воспалительно-деструктивные эрозии (истинные эрозии воспаления) за счет формирования остеита с локальным остеолизом замыкательной пластины кости (за счет выделения протеолитических ферментов), которые локализовались в местах инсерции энтеза без признаков патоло-

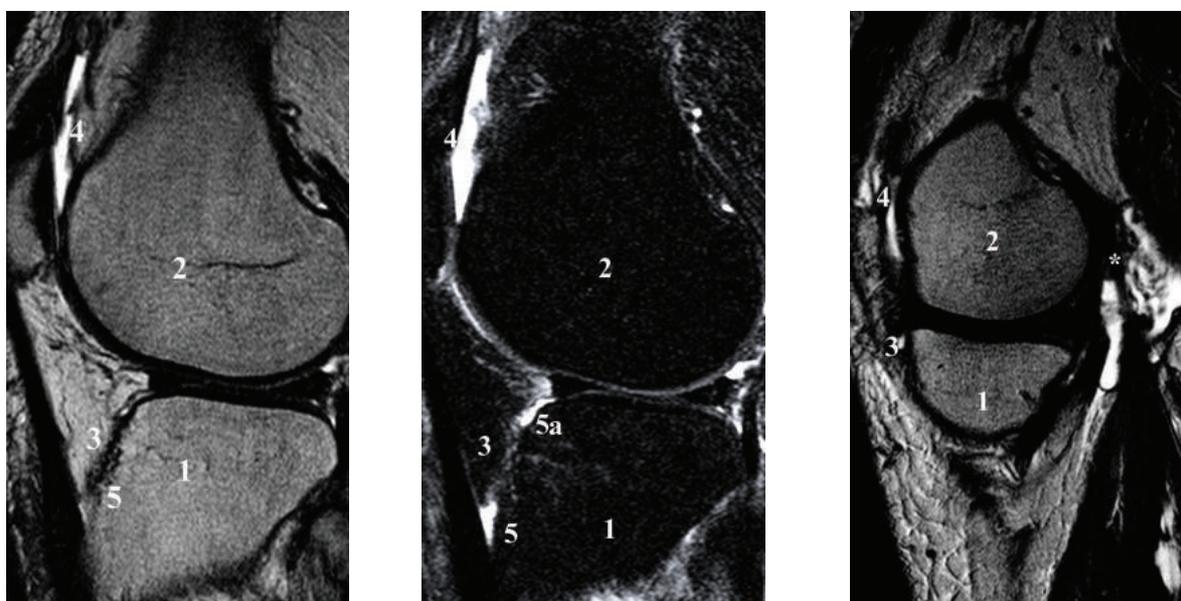


Рисунок 1 – Визуализация поражения коленного сустава у пациента Б. с реактивным артритом методом МРТ в режиме T2 и T2 STIR (с подавлением сигнала жировой ткани):

- 1 – суставная поверхность большеберцовой кости; 2 – суставная поверхность бедренной кости;
- 3 – энтез объединенного сухожилия передней группы мышц бедра;

4 – выпот в супрапателлярном пространстве; 5, 5а – очаги остеита большеберцовой кости с эрозией воспаления в краевой зоне суставной поверхности и по краю метафизарной пластинки в зоне инсерции энтеза объединенного сухожилия передней группы мышц бедра; \* – выпот в заднем завороте.

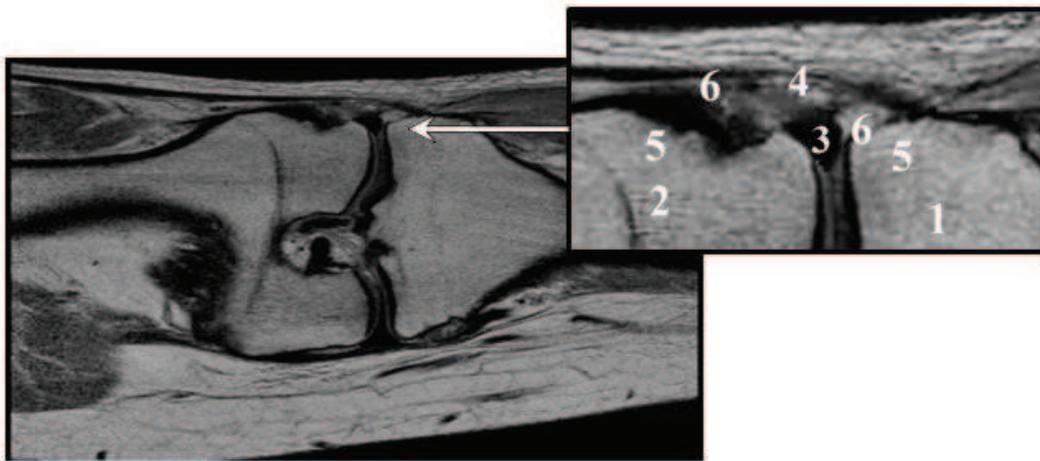


Рисунок 2 – Визуализация поражения левого коленного сустава у пациента В. с реактивным артритом методом МРТ в режиме T2: 1 – суставная поверхность большеберцовой кости; 2 – суставная поверхность бедренной кости; 3 – выпот; 4 – большеберцовая коллатеральная связка; 5 – эрозия воспаления (локальный остеолит замыкательной пластины кости в местах инсерции энтеза); 6 – энтезит.

гической васкуляризации в проекции синовия. Эти эрозии представляли собой нелинейный краевой дефект кортикального слоя кости с гиперэхогенным контуром в виде разрушения субхондральной замыкательной пластины и участка губчатой кости в местах фиксации энтеза как при поперечном, так и при продольном сканировании сустава, а сам воспаленный энтез визуализировался как отечная, неоднородная ткань более 1,5 мм толщиной – энтезит. Поражение энтезов встречалось во всех пораженных суставах: энтез на УЗИ имел пониженную эхогенность за счет острого воспаления с анэхогенными участками – микронадрывы. В отдельных случаях в энтезе выявлялись повышенной эхогенности включения (кальцинаты, энтезофиты) за счет оссификации околосуставных воспаленных энтезов напряженных сухожилий и суставных сумок при длительном течении артрита, а сам энтез имел меньшую толщину. Суставная поверхность костей в местах фиксации синовия была с четким гиперэхогенным, ровным контуром, а синовиальная оболочка без очагового утолщения и признаков неангиогенеза при использовании доплера.

Также у пациентов с РеА выявлялась гипозэхогенность, неоднородность, увеличение объема параэнтезиальных мягких тканей в виде параэнтезиального отека и теносиновита; присутствие выраженной расширенной

гипо- или анэхогенной зоны вокруг сустава – выраженный параэнтезиальный выпот. Результаты УЗИ суставов у пациентов с данной патологией приведены ниже (рис. 3).

При проведении исследования во всех пораженных суставах у пациентов с данной патологией была выявлена положительная «болевая проба» под контролем УЗИ: локальная болезненность при пальпации в проекции мест прикрепления воспаленных энтезов – энтезопатия, которая формируется за счет локального остейта с остеолитом замыкательной пластины кости (эрозия воспаления).

При сопоставлении результатов Rg-графии, МРТ и УЗИ суставов была определена чувствительность, специфичность, доля истинных результатов Rg-графии и УЗИ в диагностике эрозивных поражений суставов при РеА относительно «золотого стандарта» (МРТ) методом четырехпольной таблицы Флетчера. Чувствительность УЗИ в диагностике эрозивных поражений составила 93%, а при Rg-графии – 42%; специфичность УЗИ в диагностике эрозивных поражений – 91%, а при Rg-графии – 90%. Доля истинных результатов при УЗИ суставов составила 91,5%, а при Rg-графии – 57%.

## Заключение

Выполнение УЗИ и МРТ суставов у па-

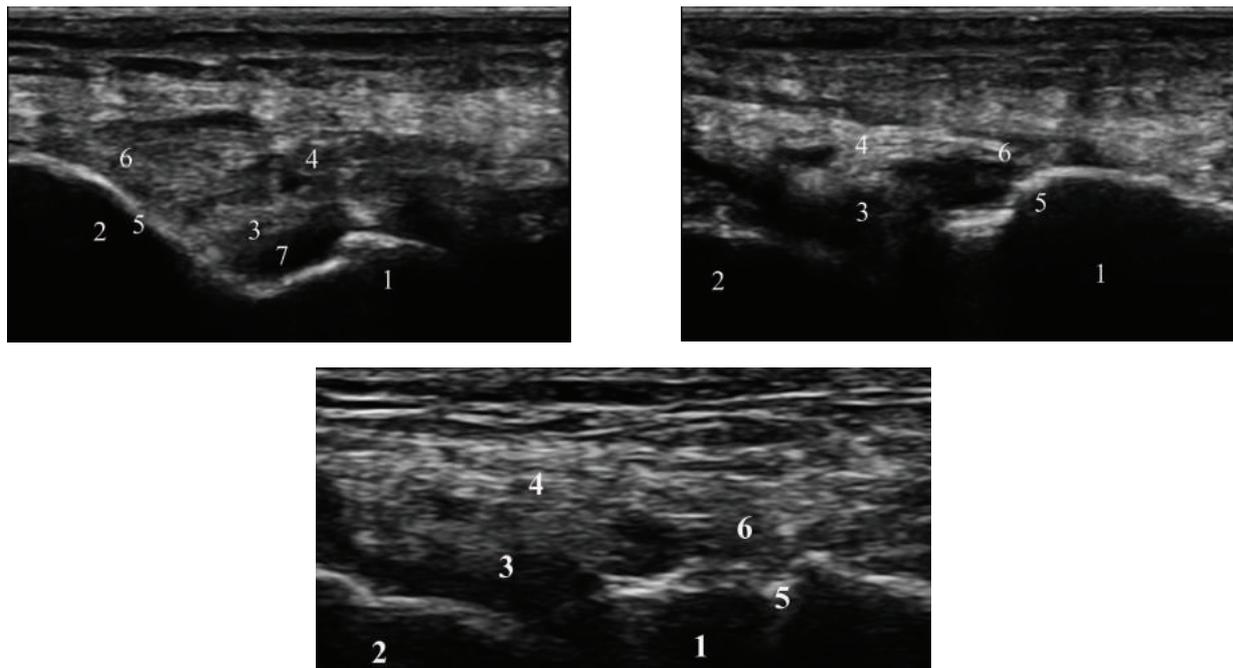


Рисунок 3 – Визуализация поражения левого коленного сустава у пациента В. с реактивным артритом ультразвуковым методом: 1 – суставная поверхность большеберцовой кости; 2 – суставная поверхность бедренной кости; 3 – синовиальная оболочка; 4 – большеберцовая коллатеральная связка; 5 – эрозия воспаления (локальный остеолит замыкательной пластины кости в местах инсерции энтеза); 6 – энтезит.

циентов с РеА позволяют достоверно определить наличие и оценить степень поражений сухожильно-связочного аппарата, мест его фиксации и тканей, окружающих суставы. В свою очередь УЗИ суставов в отличие от МРТ позволяет установить воспалительно-деструктивный характер поражений сухожильно-связочного аппарата и мест его фиксации при РеА. Ультразвуковыми критериями РеА являются: энтезит, остеоит замыкательной пластины кости под воспаленным энтезом, эрозии воспаления в местах инсерции воспаленных энтезов, параэнтезиальный отек и /или параэнтезиальный выпот, положительная «болевая проба» при пальпации пораженного энтеза под контролем УЗИ.

### Литература

- Colmegna, I. HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: pathogenetic and clinical considerations / I. Colmegna, R. Cuchacovich, L. R. Espinoza // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004 Apr. – Vol. 17, N 2. – P. 348–369.
- Vähämiko, S. Aetiology and pathogenesis of reactive arthritis: role of non-antigen-presenting effects of HLA-B27 / S. Vähämiko, M. A. Penttinen, K. Granfors // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7, N 4. – P. 136–141.
- Реактивный артрит: критерии диагноза и подход к этиотропной терапии / А. В. Глазунов [и др.] // *Клинич. геронтология.* – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 41–46.
- Kwiatkowska, B. Reactive arthritis / B. Kwiatkowska, A. Filipowicz-Sosnowska // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2009 Jan-Feb. – Vol. 119, N 1/2. – P. 60–65.
- Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis / A. Meyer [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011 May. – Vol. 63, N 5. – P. 1274–1280.
- The epidemiology of infectious gastroenteritis related reactive arthritis in U.S. military personnel: a case-control study / J. A. Curry [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2010 Sep. – Vol. 10. – P. 266.
- Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints / A. K. Scheel [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65, N 5. – P. 595–600.
- Реактивный артрит: клиника, диагностика и лечение / Т. В. Казакова [и др.] // *Лечеб. дело.* – 2010. – № 1. – С. 11–22.
- Ющук, Н. Д. Этиологические и патогенетические аспекты реактивных артритов / Н. Д. Ющук, Г. Я. Ценева, О. Л. Бургасова // *Эпидемиология и инфекцион. болезни.* – 2009. – № 5. – С. 49–52.
- Eustice, C. Diagnosing Reactive Arthritis [Electronic resource] / C. Eustice. – Verywell.com. – 2010. – Mode of access: <http://arthritis.about.com/cs/reiters/a/reactivediag.htm>. – Date of access: 25.08.2016.
- An introduction to the EULAR-OMERACT

rheumatoid arthritis MRI reference image atlas / M. Ostergaard [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005 Feb. – Vol. 64, suppl. 1. – P. i3–i7.

12. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний : рук. для практ. врачей / В. А. Насонова [и др.] ; ред.: В. А. Насонова, Е. Л. Насонов. – Москва :

Литерра, 2003. – 507 с.

13. Rohekar, S. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis / S. Rohekar, J. Pope // Curr. Opin. Rheumatol. – 2009 Jul. – Vol. 21, N 4. – P. 386–390.

## References

1. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: pathogenetic and clinical considerations. Clin Microbiol Rev. 2004 Apr;17(2):348-69.
2. Vähämiko S, Penttinen MA, Granfors K. Aetiology and pathogenesis of reactive arthritis: role of non-antigen-presenting effects of HLA-B27. Arthritis Res Ther. 2005;7(4):136-41.
3. Glazunov AV, Panina IA, Adzhigaytkanova SK, Glazunov PA. Reaktivnyi artrit: kriterii diagnoza i podkhod k etiotropnoi terapii [Reactive arthritis: criteria of the diagnosis and approach to causal treatment]. Klinich Gerontologiya. 2008;14(2):41-6.
4. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis. Pol Arch Med Wewn. 2009 Jan-Feb;119(1-2):60-5.
5. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, Berthelot JM, Dernis E, Houvenagel E et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. Arthritis Rheum. 2011 May;63(5):1274-80.
6. Curry JA, Riddle MS, Gormley RP, Tribble DR, Porter CK. The epidemiology of infectious gastroenteritis related reactive arthritis in U.S. military personnel: a case-control study. BMC Infect Dis. 2010 Sep;10:266.
7. Scheel AK, Hermann K-GA, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J et al. Prospective 7 year follow up

imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. Ann Rheum Dis. 2006;65(5):595-600.

8. Kazakova TV, Rashid MA, Shostak NA, Karpova NYu. Reaktivnyi artrit: klinika, diagnostika i lechenie [Reactive arthritis: clinic, diagnostics and treatment]. Lecheb Delo. 2010;(1):11-22.
9. Yushchuk ND, Tseneva GYa, Burgasova OL. Etiologicheskie i patogeneticheskie aspekty reaktivnykh artritov [Etiological and pathogenetic aspects of reactive arthritises]. Epidemiologiya i Infektsion Bolezni. 2009;(5):49-52.
10. Eustice C. Diagnosing Reactive Arthritis. Verywell.com [Internet] 2010 [cited 2016 Aug 25]. Available from: <http://arthritis.about.com/cs/reiters/a/reactivediag.htm>.
11. Ostergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, Ejbjerg B et al. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. Ann Rheum Dis. 2005 Feb;64(Suppl 1):i3-i7.
12. Nasonova VA, Nasonov EL, Alekperov RT, Alekseeva LI, Ananiyeva LP, Baranov AA, Barskova VG, Nasonova VA, red, Nasonov EL, red. Ratsional'naia farmakoterapiia revmaticheskikh zabolevanii [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases]: ruk dlia prakt vrachei. Moscow, RF: Literra; 2003. 507 p.
13. Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2009 Jul;21(4):386-90.

Поступила 16.06.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

Submitted 16.06.2016

Accepted 05.08.2016

## Сведения об авторах:

Сиротко О.В. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

## Information about authors:

Sirotko V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Medicine No. 1, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра внутренних болезней №1. E-mail: olgasirotko@rambler.ru – Сиротко Ольга Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Internal Medicine No. 1. E-mail: olgasirotko@rambler.ru – Sirotko Volha V.

© СЕМЕНОВ Д.М., 2016

## D-ЛАКТАТ КАК МАРКЕР ДИСБИОТИЧЕСКИХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНЕГО ОТДЕЛА ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН

СЕМЕНОВ Д.М.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 40-45.

## D-LACTATE AS A MARKER OF DYSBIOTIC AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE LOWER GENITAL TRACT IN WOMEN

SEMENOV D.M.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):40-45.

---

### Резюме.

Цель – оценить возможность исследования D-лактата в диагностике и оценке эффективности терапии при воспалительных и дисбиотических состояниях нижнего отдела половых путей.

Материал и методы. Проведено исследование концентрации D-лактата в материале из влагалища у 26 женщин с бактериальным вагинозом, 21 женщины с неспецифическим вагинитом, 23 женщин с нормальным биоценозом влагалища.

Результаты. Этиологическая составляющая воспаления нижнего отдела половых путей (вагинита) у женщин репродуктивного возраста в большинстве случаев представлена неспецифической бактериальной флорой: *Ent. faecalis* (38% от общего числа случаев положительных посевов), *St. epidermidis* (31,7%), *Str. haemolyticus* (19%), *U. Urealyticum* (11,3%). Медиана концентрации D-лактата в материале, полученном из заднего свода влагалища у женщин без признаков воспаления и нормальным микробиоценозом, составляет 24,8 (22,6; 31,2) мкмоль/(л×г). Медиана концентрации D-лактата у пациенток с диагностированным воспалением влагалища и нарушением микробиоценоза (бактериальный вагиноз), вне зависимости от бактериального агента, обуславливавшего воспалительный процесс, статистически значимо ниже ( $p=0,0001$ ) и составляет 14,1 (11,6; 14,7) мкмоль/(л×г). Значение D-лактата 18,14 мкмоль/(л×г) является точкой диагностического разделения патологического процесса и нормального микробиоценоза, чувствительность и специфичность при этом составляют 98,4% и 98,1% соответственно. Высокая чувствительность и специфичность теста на определение уровня D-лактата в материале, полученном из сводов влагалища, позволяет использовать его в качестве универсального критерия наличия воспаления бактериальной этиологии и состояния экосистемы влагалища.

*Ключевые слова:* бактериальный вагиноз, вагинит, D-лактат.

### Abstract.

Objectives. To evaluate the possibility of D-lactate investigation in the diagnosing and assessment of treatment efficacy in case of inflammatory and dysbiotic states of the lower genital tract.

Material and methods. D-lactate concentration has been studied in the material taken from the vagina in 26 women with bacterial vaginosis, 21 women with nonspecific vaginitis, 23 women with normal vaginal biocenosis.

Results. The etiologic component of the lower genital tract inflammation (vaginitis) in women of the reproductive age in the majority of cases is represented by a nonspecific bacterial flora: *Ent. faecalis* (38% of the total number of cases of positive cultures), *St. epidermidis* (31,7%), *Str. haemolyticus* (19%), *U. Urealyticum* (11,3%). The median of D-lactate concentration in the material obtained from the posterior vaginal vault in women without any signs of inflammation and with normal microbiocenosis is 24,8 (22,6; 31,2)  $\mu\text{mol} / (\text{l}\times\text{g})$ . The median of D-lactate concentration in female patients with the diagnosed vaginal inflammation and bacterial vaginosis, regardless of

the bacterial agent causing the inflammatory process, is statistically significantly lower ( $p=0,0001$ ) and makes up 14,1 (11,6; 14,7)  $\mu\text{mol} / (1\times\text{g})$ . The value of D-lactate amounting to 18,14  $\mu\text{mol} / (1\times\text{g})$  is the point of the diagnostic division of the pathological process and normal microbiocenosis, sensitivity and specificity being 98,4% and 98,1%, respectively. High sensitivity and specificity of the test for determining the level of D-lactate in the material obtained from the vaginal vaults enable its usage as a universal criterion of the presence of an inflammation of the bacterial etiology and the state of the vaginal ecosystem.

*Key words: bacterial vaginosis, vaginitis, D-lactate.*

Дисбиотические процессы и воспалительные заболевания нижних отделов половых путей относятся к разряду наиболее распространенных патологических состояний в гинекологической практике, среди амбулаторных пациентов их доля составляет порядка 55-60% [1].

Наиболее часто встречаются три основные формы заболевания (неспецифический кольпит, бактериальный вагиноз, вагинальный кандидоз), общим для которых является наличие дисбиотических нарушений, создающих оптимальные условия для резкого увеличения условно патогенной флоры, которая и становится основным патогенным фактором в их развитии [2, 3].

Высокая частота дисбиотических и неспецифических воспалительных процессов нижнего отдела половых путей связана с действием многочисленных экзогенных и эндогенных факторов. Значимое влияние на состояние экосистемы влагалища может оказывать прием антибактериальных лекарственных средств, контрацептивное поведение, неправильная интимная гигиена, гинекологические манипуляции, ионизирующее излучение, стресс, частая смена климатических зон, изменения гормонального статуса (беременность, роды, дисменорея, лактация), наличие эндокринопатий (сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение), фоновые состояния шейки матки, несостоятельность мышц тазового дна, иммунологические нарушения, сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта [3]. Персистирующие дисбиотические и воспалительные процессы влагалища способствуют инфицированию матки и маточных труб, нарушая адекватное функционирование верхних отделов репродуктивного тракта и определяют широкий спектр патологических состояний репродуктивной системы (воспалительные заболевания органов таза, бесплодие) [4].

Общепринятые бактериоскопические

и бактериологические методы диагностики воспалительных и дисбиотических состояний нижнего отдела половых путей не в полном объеме удовлетворяют потребности клинической практики за счет не всегда удовлетворительной чувствительности и специфичности. Чувствительность бактериоскопического метода оценивается порядка 52-58% [5]. Это связано с достаточно малым количеством материала, подвергающегося исследованию, погрешностями при подготовке материала и некотором субъективизме оценки данных, связанном с квалификацией исследователя. Недостатками культурального метода является: специфичность к среде и трудоемкость культивирования, длительность выполнения метода и соответственно сложность ретроспективной трактовки полученных результатов [6]. Недостаточно эффективный диагностический алгоритм затрудняет проведение своевременного адекватного лечения дисбиотических и воспалительных состояний влагалища.

Рассматривая воспалительные и дисбиотические процессы нижнего отдела половых путей с позиции изменения состояния экосистемы влагалища, необходимо отметить, что как нормальное, так и патологическое состояние влагалищного биотопа обусловлено способностью микроорганизмов развиваться во влагалище и конкурировать между собой за среду обитания. Эволюционно наиболее приспособленными к колонизации влагалища и обеспечению его защиты от условно-патогенной флоры оказались лактобациллы. Чаще всего эти микроорганизмы представлены *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*. Кроме лактобацилл, во влагалищной экосистеме существуют и бифидобактерии, как правило, это *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*. И те, и другие обладают способностью активной адгезии к эпителию влагалища, ферментируют гликоген, способствуя образованию органических кислот, в частности молочной кислоты и пере-

киси водорода, вырабатывают естественные антисептики (лизоцим), нормализуют локальный иммунитет [7].

Человеческий метаболизм может производить только L-лактат, в то время как бактерии могут производить D-лактат и L-лактат. D-лактат – правовращающий изомер молочной кислоты. D-лактат является специфическим маркером наличия бактерий, а стабильный микробиоценоз характеризуется достаточно постоянным уровнем D-лактата в субстрате [8]. В настоящее время использование D-лактата при хирургической патологии хорошо известно, но большинство исследований отражает определение его концентрации в сыворотке крови [9]. Установлено, что определение концентрации D-лактата в асцитической, плевральной, цереброспинальной и синовиальной жидкостях может служить высокоспецифичным и чувствительным методом для ранней диагностики бактериальной инфекции [10]. Наличие D-лактата в стерильных жидкостях организма указывает на наличие локальной бактериальной инфекции, содержащей высокую плотность бактерий [11].

Перспективным методом экспресс диагностики состояния микробиоценоза влагалища является исследование концентрации D-лактата во влагалищном субстрате как маркера состояния и стабильности экосистемы влагалища. До настоящего времени недостаточная чувствительность и относительная высокая стоимость методик определения уровня D-лактата ограничивали применение данного метода исследования. В доступной литературе имеются лишь единичные исследования уровня D-лактата в биологическом материале со слизистых оболочек влагалища. Несмотря на несовершенство используемых методик, группа исследователей (Garg KB, Ganguli I, Kriplani A, Lohiya NK, Thulkar J, Talwar GP) в 2010 г. установила относительно стабильный уровень D-лактата в биологическом материале со слизистых оболочек влагалища среди здоровых женщин и отличный от нормы более низкий средний уровень D-лактата среди женщин, страдающих бактериальным вагинозом [12]. В настоящее время сотрудниками УО «ВГМУ» разработана тест-система «D-лактам», основанная на доступной спектрофотометрической методике количественной оценки концентрации D-лактата. Возможность использования

новых альтернативных методов диагностики состояния экосистемы влагалища, несомненно повысит эффективность диагностики дисбиотических и воспалительных заболеваний.

Цель работы – оценить возможность исследования D-лактата в диагностике и оценке эффективности терапии при воспалительных и дисбиотических состояниях нижнего отдела половых путей.

## Материал и методы

Исследования проводились на базе клиники УО «Витебского государственного медицинского университета» и женской консультации УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2». Клинико-лабораторное исследование проводилось согласно клиническим протоколам динамического наблюдения при физиологически протекающей беременности, ведения физиологических родов, диагностики и лечения болезней беременных, рожениц, родильниц, гинекологических болезней (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.10.2012 г. № 1182) и включало гинекологический осмотр, цитологическое, бактериоскопическое и бактериологическое исследования, а также определение концентрации D-лактата в материале полученном из сводов влагалища.

Обследовано 70 женщин фертильного возраста (18-45 лет), среди которых выявлено 26 пациенток с бактериальным вагинозом, 21 – с неспецифическим вагинитом, 23 – с нормальным биоценозом влагалища.

Исследование уровня D-лактата производилось с использованием тест-системы D-лактам (ТУ ВУ 391360704.001–2014), основанной на ферментативной конверсии D-лактата в пируват с последующим превращением последнего в интенсивно окрашенный хромоген, имеющего максимум поглощения в ближней ультрафиолетовой области (фильтр 340 нм) и предназначенной для определения уровня D-лактата биологических субстратов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0, MedCalc 10.2.0.0, Microsoft Excel 2007. Для обработки статистических данных использовались методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде медианы (Me)

с интерквартильным размахом (25%; 75%). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Достоверность выявляемых различий средних значений сравниваемого признака в двух независимых выборках оценивали по  $U$ -критерию значимости Манна-Уитни. Достоверность выявляемых различий средних значений сравниваемого признака в нескольких независимых выборках оценивали по критерию Крускала-Уоллеса. Согласно рекомендациям В.В. Власова (2001), основанным на доказательной медицине, анализ диагностической эффективности методов дифференциальной диагностики состоял из следующих статистических процедур: определение чувствительности ( $Se$ ) и специфичности ( $Sp$ ); построение характеристической кривой (ROC-кривая), отражающей взаимозависимость вероятностей ложноположительных и истинно положительных результатов; определение расположения ROC-кривой, а также площади под ней (SROC) как интегрального индекса эффективности [13].

### Результаты и обсуждение

При исследовании уровня  $D$ -лактата установлено, что медиана концентрации  $D$ -лактата в материале, полученном из заднего свода влагалища у женщин без признаков воспаления и нормальным микробиоценозом, составляла 24,8 (22,6; 31,2) мкмоль/(л×г).

Медиана концентрации  $D$ -лактата у пациенток с диагностированным вагинитом составляла 14,1 (11,6; 14,7) мкмоль/(л×г). При бактериологическом исследовании у женщин с вагинитом выявлено наличие различных патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Наиболее часто как в монокультуре, так и ассоциации с другими микроорганизмами, выявлялся *Ent. faecalis* (38% от общего числа случаев положительных посевов), *St. epidermidis* (31,7%), *Str. haemolyticus* (19%), *U. Urealyticum* (11,3%). Медиана концентрации  $D$ -лактата во влагалищном субстрате при верификации *Ent. faecalis* составила 14,18 (11,57; 15,07) мкмоль/(л×г), *St. epidermidis* – 14,26 (11,73; 15,68) мкмоль/(л×г), *Str. haemolyticus* – 12,21 (11,57; 14,54) мкмоль/(л×г), *U. Urealyticum* – 12,21 (11,47; 12,83) мкмоль/(л×г). Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых

различий в концентрации  $D$ -лактата при верификации различных патогенных и условно патогенных микроорганизмов ( $p > 0,05$ ).

Медиана концентрации  $D$ -лактата у пациенток с бактериальным вагинозом составила 14,5 (14,5; 14,7).

При анализе уровней  $D$ -лактата у обследованных пациенток установлено статистически значимый ( $p = 0,0001$ ) более высокий уровень  $D$ -лактата у пациенток с нормальным микробиоценозом в сравнении с пациентками с дисбиотическими (бактериальный вагиноз) и воспалительными процессами (вагинит). Концентрация  $D$ -лактата у пациенток с бактериальным вагинозом была несколько выше, чем у женщин с неспецифическим вагинитом, однако статистически значимого различия установлено не было ( $p > 0,05$ ). Более высокий уровень  $D$ -лактата во влагалищном субстрате при бактериальном вагинозе может быть объяснен массивным объемом бактериальной флоры в субстрате, характерным для бактериального вагиноза. Можно предположить, что низкий уровень  $D$ -лактата среди пациенток с воспалительными и дисбиотическими состояниями нижних отделов половых путей связан не столько с конкретным микроорганизмом, а с тем, насколько нестабильна сама по себе экосистема. Любое воспаление или дисбиоз не обладает стабильностью и не позволяет накапливаться  $D$ -лактату как продукту жизнедеятельности бактерий.

С целью определения диагностической ценности исследования концентрации  $D$ -лактата во влагалищном субстрате в дифференциальной диагностике нарушений микробиоценоза влагалища, воспаления слизистой влагалища, ассоциированного с патогенной и условно-патогенной бактериальной флорой и нормального микробиоценоза, был выполнен ROC-анализ (рис. 1).

ROC-анализ позволил установить точку (значение уровня  $D$ -лактата влагалищного секрета) диагностического разделения патологического процесса и нормального микробиоценоза. В результате анализа достоверно ( $p = 0,0001$ ) установлено, что таковой является значение  $D$ -лактата 18,14 мкмоль/(л×г), чувствительность и специфичность при этом составляют 98,4% и 98,1% соответственно. Обращает на себя внимание, что площадь под кривой ROC-анализа концентрации  $D$ -лактата

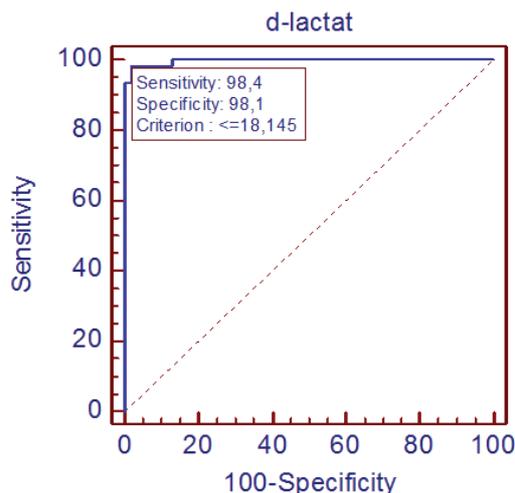


Рисунок 1 – График ROC-анализа концентрации D-лактата во влагалищном субстрате для диагностического разделения патологического процесса и нормальной микрофлоры (Area under the ROC curve= 0,998; Standard error= 0,00179; 95% Confidence interval= 0,965 to 1,000; P= 0,0001).

равна 0,998, что позволяет считать определение уровня D-лактата во влагалищном субстрате достоверным методом диагностики.

### Заключение

1. Этиологическая составляющая воспаления нижнего отдела половых путей (вагинита) у женщин репродуктивного возраста в большинстве случаев представлена неспецифической бактериальной флорой: *Ent. faecalis* (38% от общего числа случаев положительных посевов), *St. epidermidis* (31,7%), *Str. haemolyticus* (19%), *U. Urealyticum* (11,3%).

2. Медиана концентрации D-лактата в материале, полученном из заднего свода влагалища у женщин без признаков воспаления и нормальным микробиоценозом, составляет 24,8 (22,6; 31,2) мкмоль/(л×г). Медиана концентрации D-лактата у пациенток с диагностированным воспалением влагалища и нарушением микробиоценоза (бактериальный вагиноз), вне зависимости от бактериального агента, обуславливавшего воспалительный процесс, статистически значимо ниже ( $p=0,0001$ ) и составляет 14,1 (11,6; 14,7) мкмоль/(л×г). Значение D-лактата 18,14 мкмоль/(л×г) является точкой диагностического разделения патологического процесса и нормального микробиоценоза, чувствительность и специфичность при этом

составляют 98,4% и 98,1% соответственно.

3. Высокая чувствительность и специфичность теста на определение уровня D-лактата в материале, полученном из сводов влагалища, позволяет использовать его в качестве универсального критерия наличия воспаления бактериальной этиологии и состояния экосистемы влагалища.

### Литература

1. Клиническая гинекология : избран. лекции / под ред. В. Н. Прилепской. – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 480 с.
2. Кира, Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. – СПб. : Нева-Люкс, 2001. – 364 с.
3. Актуальные вопросы гинекологии / под ред. Е. В. Коханевич. – Киев : Книга-плюс, 2007. – 421 с.
4. Патология влагалища и шейки матки / В. Е. Радзинский [и др.]; под ред. В. И. Краснопольского. – Москва : Медицина, 1997. – 272 с.
5. Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В. Н. Прилепской. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
6. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. – Москва : ГЭОТАР-медиа, 2013. – 704 с.
7. Савичева, А. М. Краткое руководство по микроскопической диагностике инфекций, передаваемых половым путем / А. М. Савичева, Е. В. Соколовский, Д. Мариус. – СПб. : Фолиант, 2004. – 128 с.
8. D-lactate as an early marker of intestinal ischaemia after ruptured abdominal aortic aneurysm repair / M. Poeze [et. al.] // Br. J. Surg. – 1998 Sep. – Vol. 85, N 9. – P. 1221–1224.
9. Determination of D-lactate by enzymatic methods in biological fluids: study of interferences / R. Martí [et al.] // Clin. Chem. – 1997 Jun. – Vol. 43, N 6, pt. 1. – P. 1010–1015.
10. Metabolic properties of lactobacilli in women experiencing recurring episodes of bacterial vaginosis with vaginal pH  $\geq 5$  / K. B. Garg [et.al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2010 Jan. – Vol. 29. – P. 123–125.
11. Зенькова, С. К. Бактериальные менингиты: клинико-эпидемиологические и патогенетические особенности, лечение : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / С. К. Зенькова ; Витеб. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2009. – 158 с.
12. Smith, S. M. Use of D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections / S. M. Smith, R. H. Eng, F. Buccini // J. Infect. Dis. – 1986 Oct.-Vol. 154, N 4. – P. 658–664.
13. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину : или как использовать биомед. лит. для усовершенствования своей практики и исследований / В. В. Власов. – Москва : МедиаСфера, 2001. – 392 с.

Поступила 17.06.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

## References

1. Prilepskaya VN, red. Klinicheskaia ginekologiya [Clinical gynecology]: izbran lektzii. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2007. 480 p.
2. Kira EF. Bakterial'nyi vaginoz [Bacterial vaginosis ]. Saint-Petersburg RF: Neva-Liuks; 2001. 364 s.
3. Kokhanevich EV, red. Aktual'nye voprosy ginekologii [Topical issues of gynecology]. Kiev, Ukraine: Knigaplus; 2007. 421 p.
4. Radzinskiy VE, Buyanova SN, Manukhin IB, Kondrikov NI, Krasnopol'skiy VI, red. Patologiya vlagalishcha i sheiki matki [Pathology of a vagina and neck of uterus]. Moscow, RF: Meditsina; 1997. 272 p.
5. Prilepskaya VN, red. Patologiya sheiki matki i genital'nye infektsii [Pathology of a neck of uterus and genital infections]. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2008. 384 p.
6. Savelyeva GM, Sukhikh GT, Manukhin IB, red. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie [Gynecology. National leadership. Short edition]. Moscow, RF: GEOTAR-media; 2013. 704 p.
7. Savicheva AM, Sokolovskiy EV, Marius D. Kratkoe rukovodstvo po mikroskopicheskoj diagnostike infektsii, peredavaemykh polovym putem [Short guide to microscopical diagnostics of infections, sexually transmitted]. Sankt-Peterburg, RF: Foliant; 2004. 128 p.
8. Poeze M, Froom AH, Greve JW, Ramsay G. D-lactate as an early marker of intestinal ischaemia after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. Br J Surg. 1998 Sep;85(9):1221-4.
9. Martí R, Varela E, Segura RM, Alegre J, Suriñach JM, Pascual C. Determination of D-lactate by enzymatic methods in biological fluids: study of interferences. Clin Chem. 1997 Jun;43(6 Pt 1):1010-5.
10. Garg KB, Ganguli I, Kriplani A, Lohiya NK, Thulkar J, Talwar GP. Metabolic properties of lactobacilli in women experiencing recurring episodes of bacterial vaginosis with vaginal pH  $\geq$  5. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 Jan;29:123-5.
11. Zenkova SK; Viteb Gos Med Un-t. Bakterial'nye meningity: kliniko-epidemiologicheskie i patogeneticheskie osobennosti, lechenie [Bacterial meningitis: kliniko-epidemiological and pathogenetic features, treatment]: dis ... kand med nauk: 14.00.10. Vitebsk, RB; 2009. 158 p.
12. Smith SM, Eng RH, Buccini F. Use of D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections. J Infect Dis. 1986 Oct;154(4):658-64.
13. Vlasov VV. Vvedenie v dokazatel'nuiu meditsinu [Introduction to evidential medicine]: ili kak ispol'zovat' biomed lit dlia usovershenstvovaniia svoei praktiki i issledovaniia. Moscow, RF: MediaSfera; 2001. 392 p.

Submitted 17.06.2016

Accepted 05.08.2016

## Сведения об авторах:

Семенов Д.М. – д.м.н, доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

## Information about authors:

*Semenov D. M. – Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».*

**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: semenovdm@yandex.ru – Семенов Дмитрий Михайлович.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Obstetrics & Gynecology. E-mail: semenovdm@yandex.ru – Semenov Dmitry M.

© ДЯДИЧКИНА О.В., РАДЕЦКАЯ Л.Е., 2016

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

ДЯДИЧКИНА О.В., РАДЕЦКАЯ Л.Е.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 46-54.

## THE USE OF INNATE IMMUNITY PARAMETERS FOR THE ASSESSMENT OF SPONTANEOUS PREMATURE BIRTH RISK

DZIADZICHKINA V.V., RADETSKAYA L.E.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):46-54.

---

### Резюме.

Цель исследования – определить диагностическую значимость показателей внутриклеточной и внеклеточной активности нейтрофильных гранулоцитов, регуляторов клеточного иммунитета (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина 8, хемокина CXCL10) у пациенток с угрозой прерывания беременности для оценки риска развития спонтанных преждевременных родов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 122 пациентки с одноплодной беременностью в сроке 22–34 недели гестации, находившиеся на стационарном лечении с диагнозом «угрожающие преждевременные роды». Всем женщинам проводилось определение кислородопродуцирующей и поглотительной активности нейтрофилов, способности последних образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки в периферической крови, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина 8 и хемокина CXCL10 в сыворотке крови, рН влагалищного содержимого, параметров цервикометрии. Для оценки риска развития спонтанных преждевременных родов по изученным показателям использовали метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. Разработан метод оценки риска спонтанных преждевременных родов, включающий определение длины шейки матки в 18-21 неделю беременности по данным эхоскопии, рН влагалищного содержимого, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, индекса респираторного резерва нейтрофилов периферической крови. Данный метод позволяет прогнозировать с чувствительностью 82,6%, специфичностью 89,9%, диагностической эффективностью 88,0% развитие у пациенток спонтанных преждевременных родов. Прогностическая ценность положительного результата составила 73,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 93,9%.

Заключение. Разработанный метод оценки вероятности развития спонтанных преждевременных родов может использоваться при создании адекватных индивидуальных схем лечения пациенток с угрозой прерывания беременности.

*Ключевые слова:* спонтанные преждевременные роды, прогнозирование риска, нейтрофильные гранулоциты.

### Abstract.

Objectives. To determine the diagnostic value of the indices of intracellular and extracellular neutrophilic granulocytes activity, regulators of cellular immunity (highly sensitive C-reactive protein, interleukin 8, chemokine CXCL10) in female patients with threatening interruption of pregnancy for the assessment of spontaneous premature birth risk.

Material and methods. The study involved 122 female patients with single pregnancy at the term of 22-34 weeks of gestation who were hospitalized with a diagnosis of threatening premature labor. Reactive oxygen species

---

production and absorption capacity of neutrophils, their ability to form neutrophilic extracellular traps in the peripheral blood, the concentration of highly sensitive C-reactive protein, interleukin 8 and chemokine CXCL10 in blood serum, vaginal pH, cervical length were identified in all women. Logistic regression analysis was used to assess the risk of spontaneous premature birth based on the studied parameters.

**Results.** A method to assess the risk of spontaneous premature delivery, which includes the determination of the cervix length at the term of 18-21 weeks of gestation according to echoscopy, vaginal pH, concentration of highly sensitive C-reactive protein, respiratory reserve index of peripheral blood neutrophils has been elaborated. This method allows to prognosticate spontaneous premature birth with the sensitivity of 82,6%, specificity of 89,9% and diagnostic efficiency of 88,0%. The positive predictive value made up 73,1% and negative predictive value was 93,9%.

**Conclusions.** The developed method of the assessment of spontaneous premature birth risk can be used to create individual patterns for the adequate treatment of patients with threatening interruption of pregnancy.

*Key words:* spontaneous premature delivery, risk prediction, neutrophilic granulocytes.

Преждевременные роды являются актуальной проблемой акушерства и перинатологии. Ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных новорожденных [1, 2], в Республике Беларусь – 4-5 тысяч [3]. Преждевременные роды являются не только медицинской, но и социальной, экономической проблемой, так как связанные с ними осложнения приводят к высокой смертности, заболеваемости, инвалидности среди недоношенных новорожденных и значительным материальным затратам на их выхаживание и дальнейшую реабилитацию [4, 5, 6].

Возможность точно предсказать и, следовательно, попытаться предотвратить развитие спонтанных преждевременных родов и рождение недоношенного новорожденного остается одной из важнейших проблем, стоящих перед современным акушерством. В настоящее время в клинической практике для прогнозирования развития спонтанных преждевременных родов используют оценку факторов риска, клинические данные (жалобы пациентки на боли внизу живота и/или в области поясницы, повышение тонуса матки), измерение показателей шейки матки при влагалищном и ультразвуковом исследовании. Однако данные методы обладают невысокой специфичностью и чувствительностью [7, 8, 9, 10]. В связи с чем в настоящее время активно ведется поиск показателей, базирующихся на современных представлениях о патогенезе спонтанных преждевременных родов. Существенное значение в подготовке организма к родам и развитию родовой деятельности отводят иммунной системе. Так, активными участниками гестационных процессов являются нейтрофильные гранулоциты, которые спо-

собны инфильтрировать шейку матки, нижний маточный сегмент, плодные оболочки, секретировать цитокины и протеолитические ферменты, которые в дальнейшем могут приводить к структурным изменениям шейки матки, разрыву плодных оболочек [11]. Поэтому определение показателей, ассоциированных с функционированием нейтрофилов, может помочь в оценке риска развития спонтанных преждевременных родов.

Цель – определить диагностическую значимость показателей внутриклеточной и внеклеточной активности нейтрофильных гранулоцитов, регуляторов клеточного иммунитета (С-реактивного белка, интерлейкина 8, хемокина CXCL10) у пациенток с угрозой прерывания беременности для оценки риска развития спонтанных преждевременных родов.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 122 пациентки с одноплодной беременностью в сроке 22–34 недели гестации, находившиеся на стационарном лечении в учреждениях здравоохранения г. Витебска с диагнозом «угрожающие преждевременные роды», и 30 женщин с физиологически протекающей одноплодной беременностью в сроке 22-34 недели гестации (контрольная группа). В зависимости от исхода беременности пациентки с угрожающими преждевременными родами разделены на 2 группы: основная группа – 30 женщин, беременность которых закончилась спонтанными преждевременными родами, группа сравнения – 92 женщины, беременность которых закончилась срочными родами. Характеристика пациенток всех групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациенток по группам, Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Показатель	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=92	Контрольная группа, n=30
Срок беременности при обследовании, дни	205 (184-216)	205 (187-217)	206 (195-218)
Срок родов, дни	244 (232-255)*	273 (268-278)	278 (268-278)
Возраст, лет	28 (24-34)	26 (24-31)	28 (25-33)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,5 (20,3-26,1)	21,7 (19,3-24,6)	23,4 (20,9-26,4)

Примечания: \* – различия достоверны при сравнении с III группой (p<0,05).

Критериями невключения в исследование явились наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, инфекционных маркеров в крови (RW, анти-НСV, HBs-Ag, ВИЧ), онкологических заболеваний, врожденных аномалий развития половых органов, врожденных пороков развития плода, а также нарушение целостности плодных оболочек, первый период родов, предлежание плаценты, преэклампсия, нарушение маточно-плацентарного кровотока II-III степени.

Диагноз «угрожающие преждевременные роды» при поступлении в стационар выставлялся на основании жалоб пациенток и изменений со стороны шейки матки при бимануальном влагалищном и ультразвуковом исследованиях. Всем женщинам при их включении в исследование проводилось, кроме стандартных общеклинических методов исследования, определение рН влагалищного содержимого, внутриклеточной и внеклеточной активности нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови (кислородопродуцирующая и поглотительная активности, способность нейтрофилов образовывать внеклеточные ловушки), концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (hs СРБ), интерлейкина 8 (ИЛ-8) и хемокина CXCL10 в сыворотке крови.

Кислородопродуцирующую активность нейтрофилов определяли в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в спонтанном (НСТсп) и стимулированном (НСТст) вариантах теста с микроскопической оценкой результата. В качестве стимулятора использовали микробную взвесь *Staphylococcus aureus*. Рассчитывали индекс респираторного резерва нейтрофилов (ИРР) [12]. Оценку поглотительной активности нейтрофилов проводили в реакции фагоцитоза с микробной

взвесью *Staphylococcus aureus*. Используя световую микроскопию, определяли процент нейтрофилов, поглотивших *Staphylococcus aureus* (фагоцитарный индекс, ФИ), и среднее число фагоцитированных объектов на один нейтрофил (фагоцитарное число, ФЧ) [12]. Способность нейтрофилов периферической крови образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs, англ. neutrophil extracellular traps) оценивали в спонтанном (NETs сп.) и стимулированном (NETs ст.) вариантах теста. В качестве стимулятора использовали микробную взвесь *Staphylococcus aureus*. Для оценки результатов использовали люминесцентную микроскопию с окраской мазков красителем Hoechst 33342 («Sigma», США) в концентрации 5 мкг/мл. Ядра нейтрофилов окрашивались в голубой цвет, цитоплазма гранулоцитов не окрашивалась, нейтрофильные ловушки были представлены тонкими голубыми нитями, занимающими пространство, в 2-3 раза превосходящее диаметр неизмененного нейтрофила. Проводили подсчет 100 морфологических единиц и определяли среди них процентное содержание NETs [13].

Концентрацию ИЛ-8, хемокина CXCL10, hs СРБ в сыворотке крови определяли методами иммуноферментного анализа на фотометре универсальном Ф 300 ТП («Витязь», Республика Беларусь) с использованием наборов реагентов производства фирмы «Вектор-Бест» (РФ) и «R&D Systems» (США).

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica for Windows 10.0 и MedCalc. Для сравнения количественных данных между группами применяли критерий Краскела-Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни. Для оценки риска развития

спонтанных преждевременных родов по изученным показателям использовали метод бинарной логистической регрессии [14]. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 0,05.

## Результаты

Пациентки основной группы (I), группы сравнения (II) и контроля (III) были сопоставимы по антропометрическим данным, сроку беременности, в котором проводилось обследование, данным анамнеза. Все пациентки основной группы и группы сравнения предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота или в области поясницы, у части из них наблюдались изменения со стороны шейки матки. Данные цервикометрии при эхоскопии в 18-21 и 22-34 недели беременности представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, наиболее выраженные изменения длины шейки матки при цервикометрии в 18-21 и 22-34 недели беременности наблюдались у пациенток I группы.

Воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта по данным бактериоскопии были с одинаковой частотой диагностированы у пациенток основной группы и группы сравнения. В то же время у пациенток I группы чаще наблюдались изменения рН влагалищного содержимого по сравнению с группой сравнения и контроля. Кислотность влагалищного содержимого более 4,5 была выявлена в основной группе у 21 пациентки (60,0%), в группе сравнения – у 41 женщины (44,6%) и в контрольной группе – у 5 женщин

(16,7%). Различия были статистически достоверны между I и II группами ( $p=0,005$ ), между I и III группами ( $p<0,001$ ), а также между II и III группами ( $p=0,006$ ).

У пациенток основной группы имели место изменения показателей внутриклеточной и внеклеточной активности нейтрофилов периферической крови, а также концентрации регуляторов клеточной активности (табл. 3).

У пациенток с угрожающими и впоследствии развившимися преждевременными родами уровень НСТсп был выше, а ИРП нейтрофилов ниже, чем у пациенток с аналогичной клинической картиной, но благоприятным исходом беременности, и у женщин контрольной группы. Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число были ниже у пациенток, беременность которых протекала на фоне угрозы прерывания, независимо от исхода родов, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью и родами. Для женщин как основной, так и группы сравнения характерно повышение стимулированной NET-образующей активности клеток в периферической крови по сравнению с женщинами контрольной группы.

У пациенток с угрозой прерывания беременности, независимо от ее исхода, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью в периферической крови повышена концентрация факторов, оказывающих хемотаксическое действие на нейтрофилы – ИЛ-8 и hs СРБ. При этом у пациенток с неблагоприятным исходом беременности (преждевременными родами) концентрация hs СРБ в сыворотке крови была выше по сравнению с женщинами с благополучным исходом

Таблица 2 – Показатели цервикометрии, Me ( $Q_1$ - $Q_3$ )

Показатель	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=92	Контрольная группа, n=30
Параметры цервикометрии в 18-21 неделю беременности в мм:			
Длина	29,0 (25,0-35,0)*/#	35,0 (31,0-37,0)*	37,6 (34,0-39,0)
Диаметр внутреннего зева	0 (0-3)*	0 (0-0)	0 (0-0)
Ширина	29,0 (27,5-32,0)	30,0 (27,0-34,0)	28,0 (26,0-31,0)
Параметры цервикометрии в 22-34 недели беременности в мм:			
Длина	26,5 (20,0-29,0)*/#	29,0 (24,0-33,0)*	31,0 (30,0-37,0)
Диаметр внутреннего зева	3,5 (0,0-9,0)*	3,0 (0,0-6,0)*	0,0 (0,0-0,0)
Ширина	29,0 (28,5-31,5)	30,0 (29,0-36,0)	29,0 (28,0-30,0)

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ); # – различия достоверны при сравнении показателей основной группы и группы сравнения ( $p<0,05$ ).

Таблица 3 – Показатели врожденного звена иммунитета, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Показатель	Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=92	Контрольная группа, n=30
НСТсп, %	19,5 (14,0-26,0)*/#	14,0 (8,0-21,0)	9,0 (6,0-21,0)
НСТст, %	36,0 (26,0-59,0)	42,5 (32,5-56,0)	45,5 (35,0-55,0)
ИРР нейтрофилов	0,44 (0,25-0,64)*/#	0,67 (0,50-0,79)	0,72 (0,59-0,86)
ФИ, %	56,0 (42,0-68,0)*	51,5 (42,0-64,0)*	68,0 (61,0-75,0)
ФЧ	7,0 (6,0-8,0)*	7,0 (6,0-9,0)*	9,0 (8,0-9,5)
NETs сп, %	15,0 (9,0-21,0)	14,0 (10,0-20,0)	12,5 (8,0-16,0)
NETs ст, %	27,5 (23,0-34,0)*	26,0 (18,0-36,0)*	19,5 (15,0-27,0)
ИЛ-8, пг/мл	1,6 (1,2-2,2)*	1,7 (0,0-2,6)*	0,0 (0,0-1,7)
СХСL10, пг/мл	102,6 (79,0-138,2)	104,0 (73,0-147,8)	95,5 (73,3-121,0)
СРБ, мг/л	11,7 (9,0-12,1)*	8,8 (3,8-11,6)	6,5 (4,2-8,9)

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05); # – различия достоверны при сравнении показателей основной группы и группы сравнения (p<0,05).

беременности, несмотря на наличие клинических признаков угрозы прерывания беременности. Отсутствовали значимые различия концентрации СХСL10 в сыворотке крови пациенток всех групп.

Корреляционные связи отмечены между сроком беременности, в котором произошли роды, и иммунологическими показателями пациенток исследуемых групп: НСТсп (R=-0,2625, p<0,001), ИРР нейтрофилов (R=0,2933, p<0,001), концентрацией hs СРБ (R=-0,2625, p<0,001). Корреляционному анализу также были подвергнуты показатели длины шейки матки в сроке 18-21 и 22-34 недели гестации, рН влагалищного содержимого. Установлена взаимосвязь срока родов с длиной шейки матки в 18-21 неделю (R=0,284; p<0,001), длиной

шейки матки в 22-34 недели (R=0,241; p=0,006) и кислотностью влагалищного содержимого (R=-0,393; p<0,001).

Для оценки диагностической эффективности показателей, связанных с развитием спонтанных преждевременных родов, был проведен ROC-анализ (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, отобранные параметры, согласно экспертной шкале AUC (англ. Area Under Curve), имели хорошую прогностическую ценность, так как площадь под ROC-кривыми для всех показателей находилась в интервале от 0,67 до 0,76 [14]. Чувствительность и специфичность этих тестов варьировала в широких пределах – от 40,0% до 92,4%. Таким образом, ни один из анализируемых параметров не обладал в отдельно-

Таблица 4 – Характеристики ROC-кривых для потенциальных предикторов спонтанных преждевременных родов

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	AUC (95% ДИ)	p
НСТсп, %	>17	66,7	63,0	0,673 (0,621-0,789)	<0,001
ИРР	<0,65	80,0	57,6	0,721 (0,633-0,799)	<0,001
СРБ, мг/л	>7,4	90,0	46,7	0,710 (0,621-0,789)	<0,001
Длина шейки матки при эхоскопии, мм:					
в 18-21 нед.	≤29,8	63,3	85,9	0,761 (0,675-0,833)	<0,001
в 22-34 нед.	<27,0	66,7	64,1	0,666 (0,575-0,749)	0,003
рН	>5,0	40,0	92,4	0,723 (0,635-0,800)	<0,001

сти достаточно высокой диагностической чувствительностью и специфичностью. Поэтому для комплексной оценки вклада каждого из параметров и повышения эффективности прогнозирования спонтанных преждевременных родов среди пациенток с угрожающими преждевременными родами применен бинарный логистический регрессионный анализ, который предусматривает пошаговое включение предикторов, отобранных на предыдущем этапе. Характеристика показателей, включенных в анализ, приведена в таблице 5.

характеристики разработанного метода. В таблице 6 приведены показатели принадлежности пациенток к группе преждевременных и спонтанных родов.

Как видно из таблицы 6, при применении полученного регрессионного уравнения 19 женщин из 23 (82,6%) правильно отнесены к группе пациенток, у которых развились преждевременные роды; 62 из 69 (89,9%) правильно отнесены к группе пациенток, у которых беременность закончилась срочными родами. Общий процент правильно классифици-

Таблица 5 – Параметры показателей, включенные в логистический регрессионный анализ

Факторный признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Отношение шансов (95% ДИ)
Длина шейки матки в 18-21 неделю	-0,19568	0,08	0,009	0,82 (0,71-0,95)
pH	2,58914	0,95	0,007	13,32 (2,05-86,36)
hs СРБ	0,28466	0,13	0,023	1,13 (1,04-1,70)
ИПП	-5,3277	1,70	0,002	0,0049 (0,0002-0,1361)

Используя данные, полученные в ходе регрессионного анализа, составлено уравнение 1:

рованных исходов беременности, на основе результатов применения данного уравнения, составил 88,0%. Прогностическая ценность

$$Y = \frac{\exp(-7,5122 - 0,19568 \times \text{длина шейки матки} + 2,58914 \times \text{pH} + 0,28466 \times \text{hs СРБ} - 5,32777 \times \text{ИПП})}{1 + \exp(-7,5122 - 0,19568 \times \text{длина шейки матки} + 2,58914 \times \text{pH} + 0,28466 \times \text{hs СРБ} - 5,32777 \times \text{ИПП})} \quad (1),$$

где:

Y – переменная отклика (вероятность развития спонтанных преждевременных родов); exp – основание натурального логарифма ( $\approx 2,718$ ); -7,5122 – свободный член, точка, в которой линия регрессии пересекает ось Y;

-0,19568, 2,58914, 0,28466, -5,32777 – коэффициенты регрессии.

Для каждой пациентки рассчитаны значения регрессионного уравнения. Для оценки диагностической эффективности полученных значений уравнения проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой (рис. 1).

Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,935 (95% ДИ 0,864-0,976), что соответствует «отличному» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC [14]. В результате анализа ROC-кривой установлено оптимальное значение порога классификации – 0,2664. При данном уровне порога классификации определены диагностические

положительного результата предложенного метода составила 73,1%; прогностическая ценность отрицательного результата – 93,9%.

Полученный метод прогнозирования спонтанных преждевременных родов проверили на состоятельность на экзаменационной группе, состоящей из 30 пациенток, находящихся на стационарном лечении с диагнозом «угрожающие преждевременные роды». Расчет по предложенному алгоритму исследования показал, что у 8 женщин значения уравнения были больше 0,2664, то есть прогнозировалось развитие спонтанных преждевременных родов, у 22 женщин – равное и меньше 0,2664, то есть прогнозировалось развитие срочных родов (табл. 7).

Таким образом, 5 женщин из 7 (71,4%) правильно отнесены к группе пациенток, у которых в последующем развились спонтанные преждевременные роды, 20 женщин из 23 (87,0%) правильно отнесены к группе пациен-

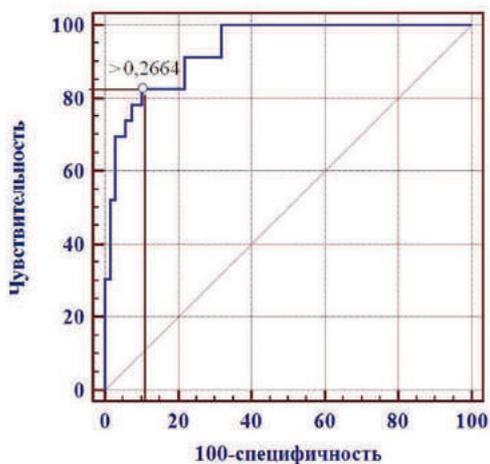


Рисунок 1 – ROC-кривая для оценки диагностической эффективности значений логистического уравнения.

ток, у которых развились срочные роды. Общий процент правильно классифицированных случаев на основе результатов применения метода оценки риска спонтанных преждевременных родов составил 83,3%.

Таким образом, результаты клинического испытания продемонстрировали, что предложенный метод исследования позволяет с диагностической эффективностью 88,0% классифицировать пациенток по соответствующим группам и избежать необоснованной госпитализации.

ющим группам и избежать необоснованной госпитализации.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают роль факторов врожденного иммунитета в развитии спонтанных преждевременных родов. Комплексная оценка данных показателей совместно с определением длины шейки матки в 18-21 неделю и рН влагалищного содержимого позволяет повысить диагностическую эффективность прогнозирования спонтанных преждевременных родов. Применение разработанного метода дает возможность избежать необоснованной госпитализации и связанных с ней экономических затрат. Кроме этого, эффективное прогнозирование спонтанных преждевременных родов может явиться залогом дальнейшей успешной профилактики данного патологического состояния. Так, повышение спонтанной кислородопroduцирующей активности нейтрофилов, концентрации hs CRP, снижение ИРР нейтрофилов содержимого могут свидетельствовать о наличии воспалительного процесса как инфекционной, так и неинфекционной природы в организме матери. В связи с этим, данные пациентки нуждаются в углубленном обследова-

Таблица 6 – Классификационная таблица метода оценки риска преждевременных родов

Наблюдаемый показатель		Предсказано		Процент правильно классифицированных случаев
		Преждевременные роды	Срочные роды	
Реально	Преждевременные роды (n=23)	19	4	чувствительность 82,6
	Срочные роды (n=69)	7	62	специфичность 89,9
Диагностическая эффективность				88,0

Таблица 7 – Классификационная таблица результатов клинических испытаний метода оценки риска преждевременных родов

Наблюдаемый показатель		Предсказано		Процент правильно классифицированных случаев
		Преждевременные роды	Срочные роды	
Реально	Преждевременные роды (n=7)	5	2	чувствительность 71,4
	Срочные роды (n=23)	3	20	специфичность 87,0
Диагностическая эффективность				83,3

ния с целью выявления очагов инфекции. При повышении рН влагалищного содержимого более 5,0 пациенткам должна проводиться санация половых путей с последующим восстановлением биоценоза влагалища. При длине шейки матки менее 30 мм по данным эхоскопии и отсутствии признаков бактериальной и вирусной инфекции целесообразно назначение микронизированного прогестерона в дозе 200 мг/сутки, который способен оказывать иммуномодулирующее действие [15].

### Заключение

У пациенток с угрожающими и впоследствии развившимися преждевременными родами наблюдаются изменения внутриклеточной и внеклеточной активности нейтрофильных гранулоцитов, концентрации регуляторов клеточного иммунитета, что выражается в повышении значения спонтанного НСТ-теста более 17%, снижении индекса респираторного резерва нейтрофилов периферической крови менее 0,65, повышении концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови более 7,4 мг/л.

Используя показатели врожденного иммунитета (индекс респираторного резерва нейтрофилов, концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка), длины шейки в 18-21 неделю, рН влагалищного содержимого, разработан метод оценки риска преждевременных родов у пациенток с угрожающими преждевременными родами, который позволяет предсказывать развитие данного неблагоприятного исхода беременности с чувствительностью 82,6%, специфичностью 89,9%, диагностической эффективностью 88,0%.

### Литература

1. Born Too Soon : The Global Action Report on Preterm Birth / World Health Organization. – Geneva, 2012. – 126 p.
2. Скрипниченко, Ю. П. Статистика преждевременных родов / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, З. З. Токова // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 11–14.
3. Здоровье населения Республики Беларусь : стат. сб. / Нац. стат. комитет Респ. Беларусь. – Минск, 2014. – 218 с.
4. Айламазян, Э. К. Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания детей с экстремально низкой массой тела / Э. К. Айламазян, И. И. Евсюкова // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2011. – Т. 60, № 3. – С. 183–189.
5. Александрович, Ю. С. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев, К. В. Пшениснов. – СПб. : Элби-СПб, 2010. – 320 с.
6. Тактика ведения недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела от женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек / О. Ф. Серова [и др.] // Эффектив. фармакотерапия. – 2014. – № 38. – С. 10–13.
7. Предложения по актуализации действующего общероссийского протокола по профилактике, диагностике и ведению преждевременных родов / В. Е. Радзинский [и др.] // Status Praesens. – 2014. – № 6. – С. 119–122.
8. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery / J. D. Iams [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002 Jan. – Vol. 346, N 4. – P. 250–255.
9. Behrman, R. E. Preterm birth: causes, consequences and prevention / R. E. Behrman, A. S. Butler. – Washington : National academies press, 2007. – 310 p.
10. Preterm delivery and ultrasound measurement of cervical length in Gran Canaria, Spain / M. A. Barber [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2010 Jan. – Vol. 108, N 1. – P. 58–60.
11. Роль нейтрофилов при физиологическом течении беременности, родов и ряде акушерских осложнений / В. И. Циркин [и др.] // Вестн. урал. мед. академ. науки. – 2015. – № 4. – С. 75–86.
12. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – Москва ; Витебск, 1996. – 282 с.
13. Возможности люминесцентной и световой микроскопии при определении внеклеточных нейтрофильных ловушек / О. В. Дядичкина [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 81–86.
14. Трухачёва, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачёва. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 379 с.
15. Дядичкина, О. В. Влияние прогестерона на окислительную активность нейтрофилов во время беременности / О. В. Дядичкина, Л. Е. Радецкая // Перинатальная медицина: от прегравидальной подготовки к здоровому материнству и детству : тез. II Общерос. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 18-20 февр. 2016 г. – Москва : Status Praesens, 2016. – С. 16–17.

Поступила 20.07.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

## References

1. World Health Organization. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva; 2012. 126 p.
2. Skripnichenko YuP, Baranov II, Tokova ZZ. Statistika prezhdvremennykh rodov [Statistics of premature births]. Problemy Reproduktsii. 2014;(4):11-4.
3. Nats Stat Komitet Resp Belarus'. Zdorov'e naseleniia Respubliki Belarus' [Health of the population of Republic of Belarus]: ctat sb. Minsk, RB; 2014. 218 p.
4. Aylamazyan EK, Evsyukova II. Diskussionnye problemy prezhdvremennykh rodov i vykhazhivaniia detei s ekstremal'no nizkoi massoi tela [Debatable problems of premature births and nursing of children with extremely low body weight]. Zhurn Akusherstva Zhen Boleznei. 2011;60(3):183-9.
5. Aleksandrovich YuS, Gordeev VI, Pshenisnov KV. Intensivnaia terapiia infektsionnykh zabolevanii u detei [An intensive care of infectious diseases at children]. Saint-Petersburg, RF: Elbi-SPb; 2010. 320 p.
6. Serova OF, Tamazyan GV, Malyutina LV, Petrova AS, Beketovskiy VYu, Bardacheva AV i dr. Taktika vedeniia nedonoshennykh novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoi i ochen' nizkoi massoi tela ot zhenshchin s prezhdvremennym razryvom plodnykh obolochek [Tactics of maintaining prematurely born newborns with extremely low and very low body weight from women with a premature rupture of fetal covers]. Effektiv Farmakoterapiia. 2014;(38):10-3.
7. Radzinskiy VE, Galina TV, Kostin IN, Gagaev ChG. Predlozheniia po aktualizatsii deistvuiushchego obshcherossiiskogo protokola po profilaktike, diagnostike i vedeniiu prezhdvremennykh rodov [Offers on updating of the existing all-Russian protocol on prophylaxis, diagnostics and conducting premature birth]. Status Praesens. 2014;(6):119-22.
8. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. N Engl J Med. 2002 Jan;346(4):250-5.
9. Behrman RE, Butler AS. Preterm birth: causes, consequences and prevention. Washington: National academies press; 2007. 310 p.
10. Barber MA, Eguiluz I, Plasencia W, Medina M, Valle L, Garcia JA. Preterm delivery and ultrasound measurement of cervical length in Gran Canaria, Spain. Int J Gynaecol Obstet. 2010 Jan;108(1):58-60.
11. Tsirkin VI, Anisimov KYu, Polezhaeva TV, Zaytseva OO, Khudyakov AN, Solomina ON i dr. Rol' neutrofilov pri fiziologicheskom techenii beremennosti, rodov i riade akusherskikh oslozhnenii [A role of neutrophils at the physiological course of pregnancy, labors and a series of obstetric complications]. Vestn Ural Med Akadem Nauki. 2015;(4):75-86.
12. Novikov DK, Novikova VI. Otsenka immunnogo statusa [Assessment of the immune status]. Moscow, RF; Vitebsk, RB; 1996. 282 p.
13. Dyadichkina OV, Korotin OL, Radetskaya LE, Generalov II. Vozmozhnosti liuminestsentnoi i svetovoi mikroskopii pri opredelenii vnekletochnykh neutrofil'nykh lovushek [Possibilities of a luminescent and light microscopy when determining extracellular neutrophilic traps]. Vestn VGMU. 2014;13(5):81-6.
14. Trukhacheva NV. Matematicheskaiia statistika v medikobiologicheskikh issledovaniiaakh s primeneniem paketa Statistica [Mathematical statistics in medicobiological researches with use of a Statistica package]. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2013. 379 p.
15. Dyadichkina OV, Radetskaya LE. Vliianie progesterona na oksidativnuu aktivnost' neutrofilov vo vremia beremennosti [Influence of Progesteronum on oxidizing activity of neutrophils during pregnancy]. V: Perinatal'naia meditsina: ot pregravidal'noi podgotovki k zdorovomu materinstvu i detstvu: tez II Obshcheros konf s mezhdunar uchastiem, Sankt-Peterburg, 18-20 fevr 2016 g. Moscow, RF: Status Praesens; 2016. P. 16-7.

Submitted 20.07.2016

Accepted 05.08.2016

### Сведения об авторах:

Дядичкина О.В. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

### Information about authors:

*Dziadichkina V.V. – postgraduate of the Chair of Obstetrics & Gynecology, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Radeckaya L.E – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».*

**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: dyadichkinaov@gmail.com - Дядичкина Ольга Васильевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Obstetrics & Gynecology. E-mail: dyadichkinaov@gmail.com – Dziadichkina Volha V.

© МАЗУРЕНКО Н.Н., ЗАБЛОДСКИЙ А.Н., ТОВСТАШОВ А.Л., МАТЮЩЕНКО О.В., 2016

## ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС И *HELICOBACTER PYLORI*: МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА У ДЕТЕЙ

МАЗУРЕНКО Н.Н.\*, ЗАБЛОДСКИЙ А.Н.\*, ТОВСТАШОВ А.Л.\*\*\*, МАТЮЩЕНКО О.В.\*\*

\*УЗ «Витебский областной детский клинический центр», г.Витебск, Республика Беларусь

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 55-64.

## DUODENOGASTRAL REFLUX AND *HELICOBACTER PYLORI*: MORPHOLOGICAL EVALUATION IN CHILDREN

MAZURENKO N.N.\*, ZABLODSKY A.N.\*, TOVSTASHOV A.L.\*\*\*, MATYUSHCHENKO O.V.\*\*

\*Public Health Establishment «Vitebsk Regional Children's Clinical Centre», Vitebsk, Republic of Belarus

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):55-64.

---

### Резюме.

Цель – изучить изменения слизистой оболочки желудка под влиянием дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) и *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Материал и методы. Обследованы 65 детей в стационарных условиях на базе Витебского детского клинического центра с февраля 2015 по февраль 2016 – 34 девочки, 31 мальчик с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта – тошноту, рвоту, чувство жжения в эпигастрии, неопределенные боли в животе с преимущественной локализацией в эпигастрии. Возрастная категория детей была от 5 до 17 лет. Средний возраст 13-15 лет.

Осуществлен анализ анамнеза, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, видеогастродуоденоскопия, визуальная оценка желудочного содержимого, забор 4 биоптатов из антрального и фундального отделов желудка с последующей морфологической оценкой. Детально изучены гистологические изменения слизистой оболочки желудка под воздействием желчного рефлюкса и *H. pylori*. Контрольная группа включала 30 человек из смежных отделений (кардиологического, неврологического, аллергологического, пульмонологического отделений с жалобами на чувство дискомфорта за грудиной, затруднение дыхания, рецидивирующий кашель) без жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, без ДГР и *H. pylori* и выраженных гистологических изменений в биоптатах.

Результаты. В результате проведенных исследований у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом выявлены воспалительные изменения, а наличие *H. pylori* ведет к росту активности и выраженности воспаления, числа лимфоидных фолликулов. Ведущим симптомом в клинической картине был болевой, а также высока доля бессимптомного течения.

Заключение. Заброс желчи ведет к изменениям в слизистой желудка в виде воспаления, фибропролиферации, фовеолярной гиперплазии, ветвистости валиков, болевых проявлений, а при наличии хеликобактерной инфекции картина изменяется в сторону увеличения активности и выраженности воспаления, выраженности фовеолярной и лимфоидной гиперплазии.

Ключевые слова: дуоденогастральный рефлюкс, желчный рефлюкс, морфология желудка.

### Abstract.

Objectives. To study the changes of gastric mucosa under the influence of duodenogastral reflux (DGR) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Material and methods. A total of 65 children treated at the in-patient department of Vitebsk Children's Clinical Centre from February 2015 to February 2016 – 34 girls, 31 boys with complaints concerning the gastrointestinal

tract – nausea, vomiting, a burning sensation in the epigastrium, vague abdominal pain principally localized in the epigastrium have been examined. The age group of children was from 5 to 17 years. The average age made up 13-15 years. The analysis of their medical history, ultrasound investigation of the abdominal cavity organs, videogastroduodenoscopy, visual assessment of gastric contents, taking 4 biopsies from the antrum and fundus of the stomach were conducted, followed by morphological evaluation. The histological changes of gastric mucosa under the influence of the bile reflux and *H. pylori* were studied in detail. The control group consisted of 30 persons from related departments (cardiology, neurology, allergy, pulmonary departments, who complained of discomfort behind the breast bone, shortness of breath, recurrent cough) without any complaints from the side of the gastrointestinal tract, without DGR and *H. pylori* and marked histological changes in the biopsies.

**Results.** As a result of the conducted studies in patients with duodenogastral reflux inflammatory changes have been revealed, and the presence of *H. pylori* leads to the increased activity and expressiveness of inflammation, the number of the lymphoid follicles. The major symptom in the clinical picture is pain, proportion of asymptomatic course is also high.

**Conclusions.** Bile reflux results in changes in the gastric mucosa as inflammation, fibroproliferation, foveolar hyperplasia, branching toruli, expressed manifestations of pain, and in the presence of *Helicobacter pylori* infection the picture changes toward the increase in the activity and expressiveness of inflammation, expressiveness of foveolar and lymphoid hyperplasia.

*Key words:* duodenogastral reflux, bile reflux, stomach morphology.

Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) – патологическое состояние, характеризующееся спонтанным и многократно повторяющимся забросом дуоденального содержимого в полость желудка с последующим поражением слизистой оболочки.

ДГР наблюдается при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (20 %), гастритах (в том числе и при рефлюкс-гастрите), пептических язвах двенадцатиперстной кишки, язвах желудка, раке желудка, дуоденостазе, дисфункции сфинктера Одди, постхолецистэктомическом синдроме. ДГР встречается после хирургических вмешательств (52,6% – после ушивания язвы, 15,5% – после холецистэктомии) [1].

ДГР возникает вследствие несостоятельности сфинктерного аппарата, дуоденальное содержимое свободно достигает желудка и пищевода, антродуоденальной дисмоторики из-за нарушения координации между антральным, пилорическим отделами желудка и 12-перстной кишкой, разрушения анатомической целостности желудка после частичных гастрэктомий [2].

Из-за своего сложного состава, контактируя со слизистой оболочкой желудка, рефлюксат вызывает определенные изменения. Сюда входят желчные кислоты, секрет поджелудочной железы, лизолецитин, а также соляная кислота и ферменты желудочного сока, которые становятся более агрессивными, вследствие нивелирования защитных свойств

слизистой оболочки вышеуказанными факторами.

Желчные кислоты рассматриваются как ведущий повреждающий фактор: обладая детергентными свойствами, вызывают солилизацию липидов мембран поверхностного эпителия, причем патогенное действие зависит от концентрации, конъюгации и pH окружающей среды. Первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая – продукты метаболизма холестерина, которые синтезируются в печени и выделяются с желчью после их конъюгации с глицином или таурином (в соотношении 1:3). Благодаря конъюгатам повышается растворимость желчных кислот. Более 90% первичных желчных кислот в подвздошной кишке подвергается реабсорбции и вновь поступают в печень. Лишь незначительная часть достигает толстой кишки. Вторичные желчные кислоты – дезоксихолевая и литохолевая – образуются из первичных (холе- и хенодезоксихолевой) под воздействием анаэробных бактерий толстой кишки. После реабсорбции вторичных желчных кислот происходит их конъюгация с глицином или таурином и включение в состав желчи. Урсодезоксихолевая кислота относится к третичным и не превышает 5% от всех желчных кислот [3].

При кислой реакции желудочного сока происходит повреждение слизистой оболочки желудка тауриновыми конъюгатами, другие соединения желчных кислот в данных условиях преципитируют, а при щелочной реакции

желудочного сока (резецированный желудок) неконъюгированные желчные кислоты обладают более значительным негативным действием [4]. Желчные кислоты в растворимой форме проникают в эпителиальные клетки (липофильная форма для конъюгированных желчных кислот при pH от 2 до 4), что приводит к снижению количества фосфолипидов слизи и потере гидрофобных свойств, повышению проницаемости мембран клеток, повреждению межклеточных контактов и гибели [5]. Под воздействием панкреатической фосфолипазы из лецитина образуется лизолецитин, что приводит к обратной диффузии ионов водорода, усилению высвобождения гистамина и гастрин – и, как следствие, росту воспаления [6].

*H. pylori* реже выявляется при ДГР. У инфицированных лиц отмечалась обратная зависимость между частотой рефлюкса и количеством бактерий. Выдвинуто предположение: у инфицированных *H. pylori* ДГР приводит к постепенному «вытеснению» микроорганизмов со слизистой оболочки, что вызывает изменение морфологической картины в виде уменьшения активности гастрита (снижается степень инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами), а затем и хронического воспаления [7]. При анализе вышесказанного отмечается противоположность заключений: с одной стороны, желчные кислоты вызывают воспалительные изменения, а с другой – уменьшают активность гастрита и хроническое воспаление путем вытеснения *H. pylori*.

Таким образом, анализ морфологической картины слизистой оболочки желудка под влиянием обсемененности *H. pylori* у детей с рефлюксом позволит разрешить противоречия.

Цель работы – выявить и изучить характерные морфологические изменения слизистой оболочки желудка под влиянием ДГР и *H. pylori*, и выделить определенные особенности. Определить, имеется ли зависимость между болевым синдромом и морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка.

### Материал и методы

Обследованы 65 детей в стационарных условиях на базе Витебского детского клинического центра с февраля 2015 по февраль 2016 – 34 девочки, 31 мальчик с жалобами со сторо-

ны желудочно-кишечного тракта – тошноту, рвоту, чувство жжения. Возрастная категория детей была от 5 до 17 лет. Средний возраст 13-15 лет.

Критерии включения в исследуемую группу были: бессимптомное течение, наличие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, чувства жжения в эпигастральной области в сочетании с ДГР. Пациенты с отсутствием ДГР в исследуемую группу не включались. Критериями отбора в контрольную группу были: пациенты из смежных отделений (кардиологического, неврологического, аллергологического, пульмонологического отделений) без жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, без ДГР и *H. pylori*.

Осуществлен анализ анамнеза (обращали внимание на наличие неопределенных болей в животе с преимущественной локализацией в эпигастральной области, чувство дискомфорта, запаха изо рта, тошноту, рвоту). Выполнялась обработка историй болезни, анкетирование, опрос детей и родителей.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате ACUSON X300 Сименс, Германия. Оценивалось состояние органов брюшной полости на предмет наличия патологических изменений.

Эзофагогастродуодноскопия проводилась видеогастроскопом Фуджинон, 2500, Япония.

Визуально оценивалось желудочное содержимое во время гастроскопии. Принималось во внимание уже окрашенное содержимое желудка, поступление желчи из привратника в полость желудка не учитывалось, так как в данном случае сама процедура смогла спровоцировать ретроградное поступление тонкокишечного содержимого. Вид содержимого градировал: от светло-желтого прозрачного – 1 степень до ярко-желтого – 2 степень и зеленого – 3 степень (рис. 1).

Во время гастроскопии учитывалась изменение окраски слизистой оболочки желудка (эритема и ее распространенность), наличие геморрагий, эрозий, изъязвлений. С целью повышения диагностической ценности эзофагогастродуодноскопии применяли методы хромокопии [8].

Проводился забор 4 биоптатов из антрального и фундального отделов желудка.

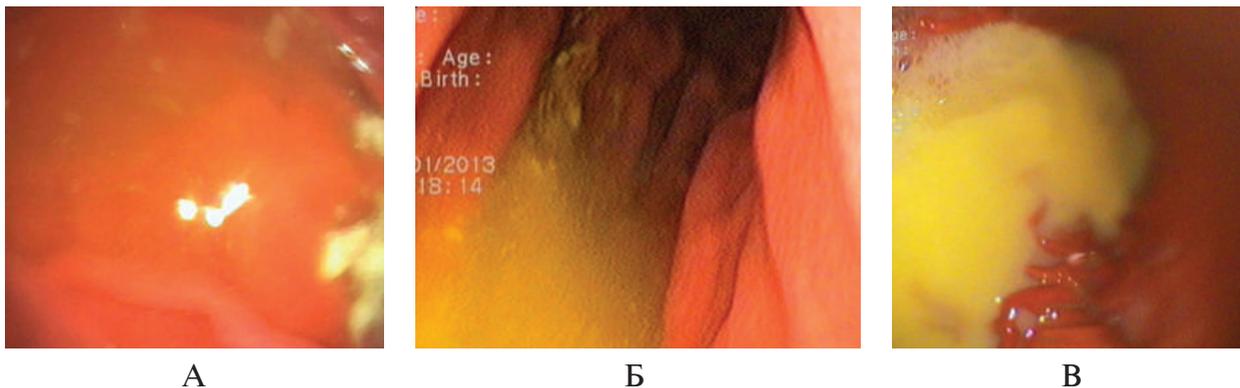


Рисунок 1 – А – легкая степень тяжести ДГР; Б – средняя степень тяжести ДГР; В – тяжелая степень ДГР.

Полученные при биопсии фрагменты слизистой оболочки (2 – из тела, 2 – из антрального отдела желудка) фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, заливали в парафин по общепринятой методике. Гистологические препараты изучались одним патологом без знания результатов эндоскопии. Быстрый уреазный тест выполнялся как в контрольной группе, так и в основной путем забора биоптата из антрального отдела желудка и помещения в среду, содержащую мочевины и индикатор (феноловый красный). Уреаза, преобразуя мочевины в аммиак, повышает pH среды и меняет цвет желтого образца (отрицательный) на красный (положительный). Чувствительность и специфичность данного метода составляют 90% [9].

Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для определения профиля муцинов и типирования очагов кишечной метаплазии в клетках слизистой оболочки желудка использовались реакции с 1% альциановым синим при pH=2,5 (кислые сиаломуцины), ШИК – реакция на основе стандартной методики с основным фуксином, а также комбинация методов: альциановый синий (pH=2,5) и ШИК-реакция.

Морфологическое состояние слизистой оболочки желудка оценивали согласно визуально-аналоговой шкале полуколичественной оценки морфологических изменений M.F. Dixon с соавт. [10] по пяти признакам: выраженность хронического воспаления, его активность, обсемененность *H. pylori*, наличие атрофии и кишечной метаплазии, выделяя минимальную, умеренную и выраженную степени каждого признака. Детально изучены гистологические изменения слизистой желуд-

ка под воздействием желчного рефлюкса и *H. pylori*.

Контрольную группу составили 30 детей, средний возраст 14-16 лет, сопоставим с основной группой (p<0,05). Возрастная категория детей была от 5 до 17 лет. Обследуемые дети были из смежных отделений (кардиологического, неврологического, аллергологического, пульмонологического отделений с жалобами на чувство дискомфорта за грудной, затруднение дыхания, рецидивирующий кашель) без жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, без ДГР и *H. pylori* и выраженных гистологических изменений в биоптатах. Видеогастроуденоскопия данной группе выполнялась для дифференциальной диагностики и исключения патологии желудочно-кишечного тракта. Эндоскопическая картина была в норме: содержимое полости желудка в виде прозрачного сока или слизи, отсутствие окрашивания примесями дуоденального содержимого от желтого до зеленого, слизистая розовая, блестящая, выраженная складчатость в области тела желудка, привратник закрыт, отсутствие эрозивно-язвенных поражений, гиперпластического гастрита. Быстрый уреазный тест у контрольной группы отрицателен. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости в основной группе получены следующие данные: 1 (2%) – дискинезия желчевыводящих путей, 2 (3%) – желчнокаменная болезнь, 4 (6%) – нефроптоз, у остальных – патологических изменений не выявлено. В контрольной группе 30 (100%) – без патологии. По результатам лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, билиру-

бин, трансаминазы, мочевины) – изменений не выявлено.

Боли в эпигастральной области были у 28 детей (43%), гастроэзофагеальный рефлюкс – у 30 детей (46%). Бессимптомное течение отмечено у 18 детей (28%).

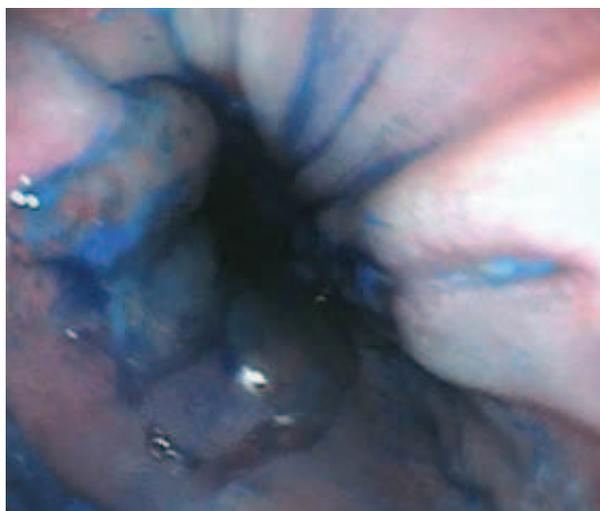
Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с помощью программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) в таблицах 2×2. Уровень статистической значимости отличий между группами пациентов ( $p$ ) оценивался методом определения критерия по Фишеру. Различия считались статистически значимыми (при  $p < 0,05$ ), статистически высокозначимыми (при  $p < 0,01$ ).

## Результаты и обсуждение

В результате исследований установлены следующие данные. Основная группа составила 65 детей с ДГР. Выявлен рефлюкс легкой степени у 8 детей, средней степени – у 27 и тяжелой – у 30 детей. Степень выраженности морфологических изменений отражалась в трех категориях: легкой, средней и тяжелой. Встречались легкая и средняя степени тяжести. Тяжелая степень отсутствовала, за исключением у одного ребенка с ДГР и *H. pylori*, у которого выявлена активность воспаления тяжелой степени. Остальные морфологические изменения тяжелой степени не выявлены.



А



Б



В



Г

Рисунок 2 – Исследование с хромоэндоскопией 0,25% метиленовым синим: А, Б – эрозивный рефлюкс-эзофагит; В, Г – неэрозивный рефлюкс-эзофагит.

У 31 ребенка с ДГР *H. pylori* не выявлен. Эндоскопическая картина следующая: эрозивный и неэрозивный рефлюкс-эзофагит отмечен у 12 (18%), антральный гастрит отмечен у 4 (6%), эрозивный гастрит встречался у 1 (2%), эритематозная гастропатия – у 8 (12%), бульбит – у 5 (8%) (рис. 2, 3, 4).

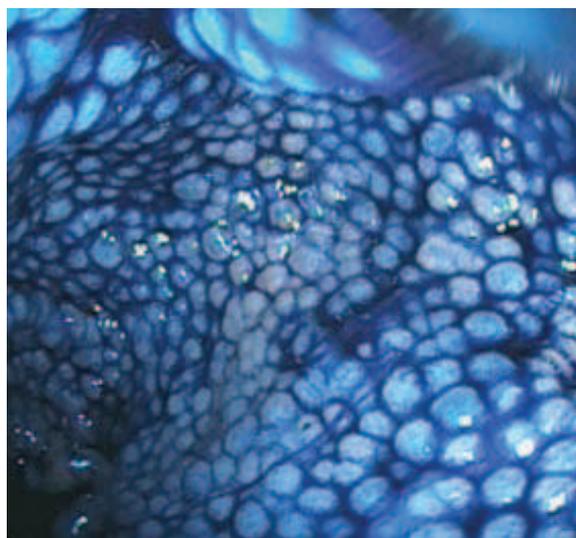
Анализ морфологических изменений выявил наличие изменений в воспалении, фовеолярной гиперплазии, интерстициального отека, фибропролиферации и ветвистости валиков. Изменения носили характер легкой степени

тяжести, при средней степени тяжести интенсивность изменений снижалась. Ведущими изменениями были: активность и выраженность воспаления, фовеолярная гиперплазия, фибропролиферация и лимфоидные фолликулы; ветвистость валиков и интерстициальный отек выражены незначительно. Таким образом, ДГР носит характер патологического, а не физиологического генеза с целью ощелачивания.

У 34 детей с ДГР выявлен *H. pylori*. Определяли двумя методами *H. pylori*: быстрым уреазным тестом и морфологическим анализом



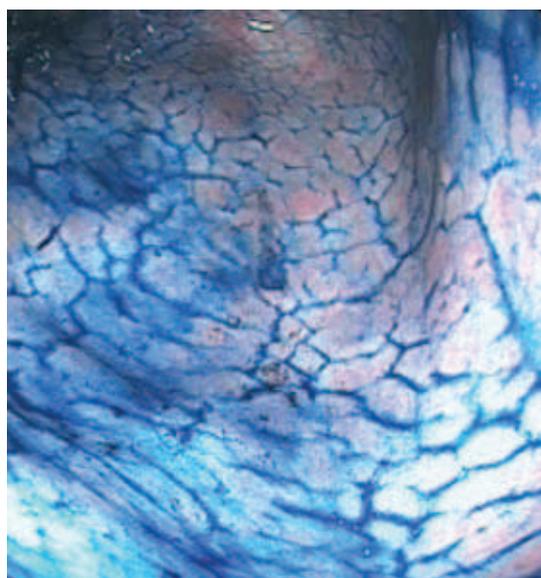
А



Б



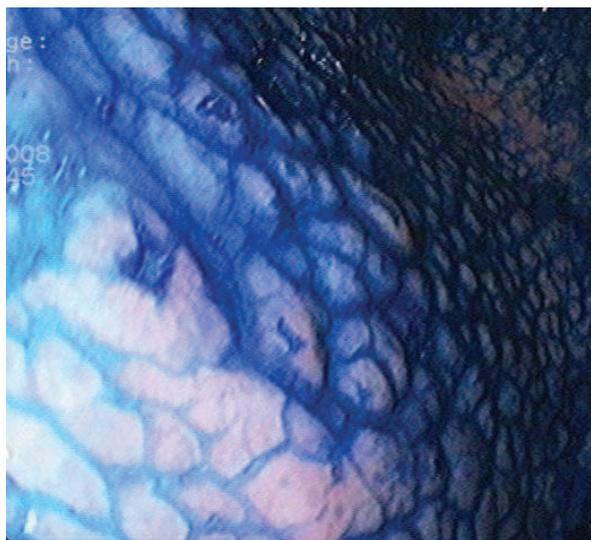
В



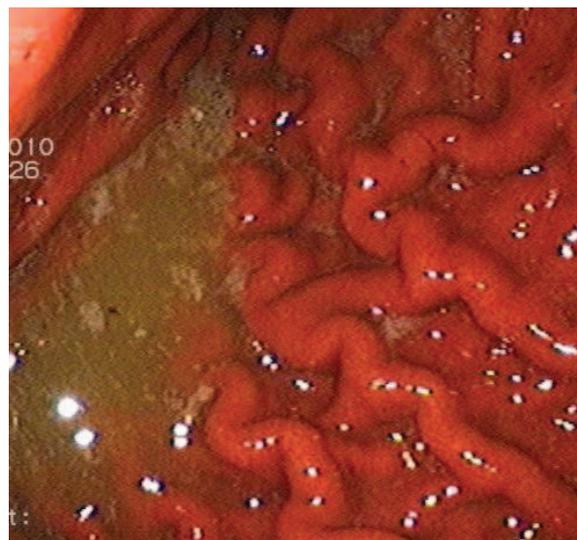
Г

Рисунок 3 – Исследование с хромоэндоскопией 0,25% метиленовым синим:

А, Б – нодулярность слизистой антрального отдела желудка; В – слизистая антрального отдела желудка; Г – крупносетчатый микрорельеф, феномен «потресканной земли».



А



Б

Рисунок 4 – Исследование с хромоэндоскопией 0,25% метиленовым синим:  
 А – эрозивный антральный гастрит; Б – эритематозная гастропатия.

биоптатов. Эндоскопическая картина была представлена нормой (без видимых визуальных изменений) у 10 (15%), эрозивный и неэрозивный рефлюкс-эзофагит отмечен у 27 (42%), кандидоз пищевода у 2 (3%) (наблюдался после курса антибиотикотерапии). Антральный гастрит отмечен у 25 (38%), эрозивный гастрит встречался у 8 (12%), эрозивный бульбит – у 3 (5%), эритематозная гастропатия – у 4 (6%). Присоединение *H. pylori* (табл. 1) приводит к росту активности воспаления легкой степени тяжести ( $p=0,022$ ), выраженности воспаления средней степени тяжести ( $p=0,001$ ), росту числа лимфоидных фолликулов ( $p=0,008$ ).

При наличии болевого синдрома ДГР встречался у 28 детей (43%): 1 степени – у 3 человек, второй степени – у 12 человек, третьей степени – у 13 человек, *H. pylori* выделен у 13 человек. В то время как при бессимптомном течении ДГР отмечен у 18 (30%) детей: первой степени обнаружен у 1 человека, второй и третьей степени – у 9 человек. *H. pylori* выделен у 11 человек. Болевой ДГР без *H. pylori* (табл. 2) и безболевой ДГР без *H. pylori* (табл. 3), одинаково часто проявляются воспалением, фовеолярной гиперплазией, ветвистостью валиков, лимфоидными фолликулами, интерстициальным отеком легкой и средней степеней тяжести в равных соотношениях. ДГР с *H. pylori* с болями и без одинаково часто дает рост морфологических показателей (воспаления, фо-

веолярной гиперплазии, интерстициального отека, лимфоидных фолликулов, фибропролиферации, ветвистости валиков), и при этом различий нет, так как  $p>0,05$ . Таким образом, прослеживается одинаковое количество регистрируемых морфологических изменений слизистой оболочки желудка у пациентов с болевым синдромом и без боли на фоне ДГР и ДГР с *H. pylori*. *H. pylori* дает прирост воспалительной реакции ( $p<0,05$ ).

### Заключение

1. Исследование показало следующие результаты: ДГР приводит к воспалению, фовеолярной гиперплазии, интерстициальному отеку, фибропролиферации и ветвистости валиков.

2. *H. pylori* приводит к увеличению воспаления, проявляющегося в виде роста активности и выраженности воспаления, фовеолярной гиперплазии, числа лимфоидных фолликулов легкой и средней степеней тяжести.

3. ДГР у детей может иметь клинические проявления в виде болевого синдрома и безболевого течения. При болевом синдроме, как и при безболевого течения, отмечаются в равной степени изменения в морфологической картине, поэтому судить о тяжести морфологических изменений по выраженности болей не корректно.

Таблица 1 – Выраженность морфологических изменений в слизистой оболочке желудка у детей под воздействием ДГР и *H. pylori*

Варианты морфологических изменений	Степень выраженности морфологических изменений					
	Легкая степень тяжести			Средняя степень тяжести		
	ДГР n=34	ДГР и <i>H. pylori</i> n1=31	p	ДГР n2=34	ДГР и <i>H. pylori</i> n3=31	p
Активность воспаления	11 (4,5%)	26 (10,7%)	0,022	3 (1,2%)	7 (2,9%)	0,165
Выраженность воспаления	18 (7,4%)	14 (5,8%)	0,441	4 (1,6%)	22 (9,1%)	0,001
Фовеолярная гиперплазия	13 (5,3%)	22 (9,1%)	0,107	2 (0,8%)	5 (2,1%)	0,214
Интерстициальный отёк	7 (2,9%)	4 (1,6%)	0,358	1 (0,4%)	0	0,50
Лимфоидные фолликулы	11 (4,5%)	14 (5,8%)	0,319	2 (0,8%)	12 (4,9%)	0,008
Фибропролиферация	14 (5,8%)	12 (4,9%)	0,540	3 (1,2%)	3 (1,2%)	0,621
Ветвистость валиков	5 (2,1%)	6 (2,5%)	0,461	0	0	–
Кишечная метаплазия	0	1 (0,4%)	0,484	0	0	–

Примечания: n – количество пациентов; p – вероятность ошибочного отклонения (критерий Фишера).

Таблица 2 – Морфологические изменения в слизистой оболочке желудка при болях в животе под влиянием ДГР и *H. pylori*

Варианты морфологических изменений	Степень выраженности морфологических изменений					
	Легкая степень тяжести			Средняя степень тяжести		
	ДГР n=13	ДГР и <i>H. pylori</i> n1=15	p	ДГР n2=13	ДГР и <i>H. pylori</i> n3=15	p
Активность воспаления	6 (2,5%)	11 (4,5%)	0,338	1 (0,4%)	3 (1,25%)	0,402
Выраженность воспаления	7 (3%)	5 (2%)	0,365	2 (0,8%)	10 (4,1%)	0,074
Фовеолярная гиперплазия	3 (1,25%)	11 (4,5%)	0,107	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0,724
Интерстициальный отёк	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0,475	1 (0,4%)	0	0,482
Лимфоидные фолликулы	4 (1,6%)	4 (1,6%)	0,586	1 (0,4%)	7 (3%)	0,089
Фибропролиферация	5 (2%)	5 (2%)	0,567	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0,724
Ветвистость валиков	1 (0,4%)	3 (1,25%)	0,402	0	0	–
Кишечная метаплазия	0	0	-	0	0	–

Примечания: n – количество пациентов; p – вероятность ошибочного отклонения(критерий Фишера).

4. ДГР приводит к развитию определенных морфологических проявлений, что не позволяет расценивать его как физиологический процесс.

#### Литература

1. Звягинцева, Т. Д. Дуоденогастральный рефлюкс: от клиники до лечения / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Новости медицины и фармации. – 2012. – №

Таблица 3 – Морфологические изменения в слизистой оболочке желудка при бессимптомном течении под влиянием ДГР и *H. pylori*

Варианты морфологических изменений	Степень выраженности морфологических изменений					
	Легкая степень тяжести			Средняя степень тяжести		
	ДГР n=5	ДГР и <i>H. pylori</i> n1=13	p	ДГР n2=5	ДГР и <i>H. pylori</i> n3=13	p
Активность воспаления	2 (0,8%)	8 (3,3%)	0,509	1 (0,4%)	4 (1,6%)	0,608
Выраженность воспаления	7 (3%)	3 (1,25%)	0,038	1 (0,4%)	12 (5%)	0,176
Фоволярная гиперплазия	4 (1,6%)	8 (3,3%)	0,527	1 (0,4%)	4 (1,6%)	0,608
Интерстициальный отёк	5 (2%)	3 (1,25%)	0,107	0	0	–
Лимфоидные фолликулы	3 (1,25%)	9 (3,75%)	0,604	1 (0,4%)	4 (1,6%)	0,608
Фибропролиферация	4 (1,6%)	3 (1,25%)	0,181	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0,521
Ветвистость валиков	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0,247	0	0	–
Кишечная метаплазия	0	1 (0,4%)	0,736	0	0	–

Примечания: n – количество пациентов; p – вероятность ошибочного отклонения (критерий Фишера).

407. – С. 9–12.
- Бабак, О. Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1. – С. 28–30.
  - Ткаченко, Е. И. Клинические и функционально-морфологические особенности хронического рефлюкс-гастрита / Е. И. Ткаченко, В. Ю. Голофеевский, О. А. Саблин // Рос. гастроэнтерол. журн. – 1999. – № 1. – С. 9–17.
  - Бабак, О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко. – Киев : Интерфарма, 2000. – 175 с.
  - Allen, F. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin / F. Allen, G. Flestrom // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2005 Jan. – Vol. 288, N 1. – P. C1–19.
  - Vaezi, M. F. Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice / M. F. Vaezi, J. E. Richer // Hepatogastroenterology. – 1999 Jan-Feb. – Vol. 46, N 25. – P. 40–47.
  - Лапина, Т. Л. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога / Т. Л. Лапина, А. О. Буверова // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – № 3. – С. 18–24.
  - Заблодский, А. Н. Гастроинтестинальная эндоскопия у детей / А. Н. Заблодский. – Москва : Медицина, 2002. – 286 с.
  - Бунова, С. С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние вопроса // Молодой учен. – 2012. – № 12. – С. 540–543.
  - Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M. F. Dixon [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1996 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 1161–1181.

Поступила 31.05.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

## References

- Zvyagintseva TD, Chernobay AI. Duodenogastral'nyi refluks: ot kliniki do lecheniia [Duodenogastralny reflux: from clinic before treatment]. Novosti Meditsiny i Farmatsii. 2012;(407):9-12.
- Babak OYa. Zhelchnyi refluks: sovremennye vzgliady na patogenez i lechenie [Cholic reflux: modern views on a pathogenesis and treatment]. Suchasna Gastroenterologiya. 2003;(1):28-30.
- Tkachenko EI, Golofeevskiy VYu, Sablin OA. Klinicheskie i funktsional'no-morfologicheskie osobennosti khronicheskogo refluks-gastrita [Clinical and functional and morphological features chronic reflux gastritis]. Ros Gastroenterol Zhurn. 1999;(1):9-17.
- Babak OYa, Fadeenko GD. Gastroezofageal'naia refluksnaia bolezn' [Gastroesophageal reflux disease]. Kiev, Ukraine: Interfarma; 2000. 175 p.
- Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. Am J Physiol Cell Physiol. 2005 Jan;288(1):C1-19.
- Vaezi MF, Richter JE. Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice. Hepatogastroenterology. 1999 Jan-Feb;46(25):40-7.
- Lapina TL, Bueverova AO. Gorech' vo rtu: interpretatsiia gastroenterologa [A bitter taste in a mouth: interpreting of the gastroenterologist]. Klin Perspektivy Gastroenterologii i Gepatologii. 2013;(3):18-24.
- Zablodskiy AN. Gastrointestinal'naia endoskopiia u detei [A gastrointestinal endoscopy at children].

- Moscow, RF: Meditsina; 2002. 286 p.
9. Bunova SS, Rybkina LB, Bakalov IA, Kopin EZh, Shamshev YuV. Metody diagnostiki infektsii Helicobacter pylori: sovremennoe sostoianie voprosa [Helicobacter pylori infection diagnostic methods: current state of a question]. Molodoi Uchen. 2012;(12):540-3.
10. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996 Oct;20(10):1161-81.

Submitted 31.05.2016

Accepted 05.08.2016

**Сведения об авторах:**

Мазуренко Н.Н. – врач-эндоскопист УЗ «Витебский областной детский клинический центр»;  
Заблодский А.Н. – д.м.н., заведующий эндоскопическим отделением УЗ «Витебский областной детский клинический центр»;  
Товсташов А.Л. – старший преподаватель кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
Матющенко О.В. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Information about authors:**

*Mazurenko N.N. – endoscopist, Public Health Establishment «Vitebsk Regional Children's Clinical Centre»;*  
*Zablodsky A.N. – Doctor of Medical Sciences, head of the endoscopic department, Public Health Establishment «Vitebsk Regional Children's Clinical Centre»;*  
*Tovstashov A.L. – senior teacher of the Chair of Pathologic Anatomy, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*  
*Matyushchenko O.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pediatrics, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, ул.Терешковой, д.30, корп.4, кв.170.  
E-mail: nick-nack@tut.by – Мазуренко Николай Николаевич.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 30-4 Tereshkovoy str., 170. E-mail: nick-nack@tut.by – Mazurenko Nikolay N.

© МИНИНА Е.С., 2016

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИКОЖНОЙ АУТОСЕРОТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

МИНИНА Е.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 65-72.

## PHARMACOECONOMIC EFFECTIVENESS OF INTRADERMAL AUTOSEROTHERAPY IN CHILDREN WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

MININA E.S.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):65-72.

---

### Резюме.

Цель – оценка экономической эффективности метода внутрикожной аутосеротерапии при лечении детей с атопической бронхиальной астмой и потребности в фармакотерапии после проведенного лечения в стационаре.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 3 группы детей в возрасте 5-16 лет с атопической бронхиальной астмой, лечение которых включало: внутрикожную аутосеротерапию (АС) (n=44), внутрикожную аутосеротерапию в сочетании с базисным лечением (АС+БМЛ) (n=51), только базисное лечение (БМЛ) (n=15).

В ходе исследования проводили оценку экономической эффективности метода аутосеротерапии при комплексном лечении детей с атопической бронхиальной астмой. Потребность в лекарственных средствах оценивали через 6 месяцев после выписки из стационара УЗ «Витебский областной детский клинический центр».

Результаты. В группах детей, получавших только АС и находившихся на АС + БМЛ, потребность в фармакотерапии снизилась через 6 месяцев после проведенного лечения ( $p=0,000001$ ). При этом следует отметить, что комплексное лечение детей с атопической бронхиальной астмой с применением внутрикожной аутосеротерапии экономически обосновано и эффективно (группа АС+БМЛ–Кэф=1,34, группа БМЛ – Кэф=0,97).

Заключение. Внутрикожная аутосеротерапия в сочетании с базисным медикаментозным лечением клинически и экономически эффективна, позволяет достигнуть уменьшения потребности в лекарственных средствах в сравнении с группой детей без аутосыворотки.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, внутрикожная аутосеротерапия, фармакотерапия, экономическая эффективность.

### Abstract.

Objectives. To evaluate the economic effectiveness of the intradermal autoserum therapy method in the treatment of children with atopic bronchial asthma and the necessity for pharmacotherapy after the provided inpatient treatment.

Material and methods. The study included three groups of children aged 5-16 years with atopic bronchial asthma; their treatment included: intradermal autoserotherapy (AS) (n=44), intradermal autoserotherapy combined with the basic treatment (AS+BMT) (n=51), the basic treatment (BMT) (n=15) alone.

In the course of the study the economic effectiveness of the autoserum therapy method in complex treatment of

---

children with atopic bronchial asthma was evaluated. The need for drugs was assessed in six months after the discharge from the hospital Public Health Establishment «Vitebsk Regional Children's Clinical Center».

Results. In the groups of children, who received only AS as well as AS+BMT, the need for drug therapy decreased in six months after the given treatment ( $p=0,000001$ ). It should be noted that the complex treatment of children with atopic bronchial asthma using intradermal auto-serum therapy is both economically justified and efficient (group AS+BMT-CE=1,34, group BMT-CE=0,97).

Conclusions. Intradermal auto-serum therapy combined with basic medication turns out to be clinically and economically effective, allows to reduce drugs requirement when compared to the group of children without auto-serum.

*Key words: bronchial asthma, intradermal auto-serotherapy, pharmacotherapy, economic effectiveness.*

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, тяжелой социальной и экономической проблемой в медицине [1]. По оценкам ВОЗ, около 300 миллионов человек в мире страдают БА и прогнозируется еще порядка 100 миллионов человек к 2025 году, которые будут с этим заболеванием [2].

Задача здравоохранения в борьбе с этим недугом – внедрение стандартов по диагностике и оптимизации лечения, обеспечение постоянного мониторинга и контроля течения заболевания, изучение экономики этого процесса. В настоящее время фармакотерапии отводится основная роль в лечении БА. Для базисного лечения БА применяют ингаляционные кортикостероиды, антилейкотриеновые препараты (АЛП) и  $\beta_2$ -агонисты [3, 4]. Помимо традиционной фармакотерапии, возможно применение и немедикаментозных методов лечения у детей и взрослых, например аутосеротерапию, которая относится к методам неспецифической активной иммуносупрессии [5, 6].

Снижение затрат на лечение БА напрямую связано с эффективностью проводимого лечения, основанного на современных принципах доказательной медицины и фармакоэкономики. Появление новых методов лечения данного заболевания определяет необходимость оценки не только клинической эффективности предложенных методов, но и проведение экономического анализа эффективности [1, 7].

Целью работы явилась оценка фармакоэкономической эффективности аутосеротерапии при лечении детей с атопической БА.

## Материал и методы

Дизайн исследования: рандомизирован-

ное открытое проспективное исследование.

Критерии включения: девочки 5-15 лет и мальчики 5-16 лет, установленный диагноз БА, наличие сенсibilизации к микроклеткам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), получение письменного информированного согласия родителей/опекунов на добровольное участие ребенка в исследовании.

Критерии исключения: период обострения основного заболевания, наличие сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, отказ от участия в исследовании.

Исследование выполнялось на базе аллергологического отделения УЗ «Витебский областной детский клинический центр» (ВОДКЦ) в 2013-2015 гг.

Диагноз БА был выставлен на основании данных анамнеза, клинических проявлениях, аллергологического, лабораторного и иммунологического обследований согласно международным рекомендациям.

### *Характеристика групп исследования*

Группа детей, получавших только курс аутосеротерапии для иммунореабилитации (АС).

Группа состояла из 44 детей (6-16 лет) с атопической БА с сенсibilизацией к микроклеткам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), определенной посредством кожных тестов с аллергенами (скарификационные или prick-тесты). 56,8% детей ( $n=25$ ) имели сочетанную сенсibilизацию и к другим аллергенам (библиотечная пыль, домашняя пыль, перо подушки, шерсть кошки, шерсть кролика, хек, треска). Отягощенная наследственность была выявлена у 23 пациентов (52,3%). Группа исследования включала 5 детей с интермиттирующей БА легкой степени,

37 детей с персистирующей БА легкой степени и 2 ребенка с персистирующей БА средней степени тяжести в стадии ремиссии.

Сопутствующий аллергический ринит (АР) имели 23 ребенка, у 6 из них встречались и другие аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический конъюнктивит) и лямблиоз. Среди сопутствующих болезней в группе исследования были гельминтозы (энтеробиоз, токсокароносительство), заболевания ЖКТ (гастроэзофагальный и дуоденогастральный рефлюксы, гастрит, дуоденит).

При поступлении в стационар был определен уровень общего IgE у 42 детей и составил от 50 до 1500 МЕ/мл, в пределах нормы (0-100 МЕ/мл) уровень был у 3 детей.

В качестве метода иммунореабилитации использовали внутрикожную аутосеротерапию. Средняя длительность –  $9,4 \pm 0,9$  дней.

Группа детей, получавших аутосеротерапию на фоне базисного медикаментозного лечения (АС+БМЛ).

Обследовали 51 ребенка (5-16 лет) с атопической БА с сенсibilизацией к микроклещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), определенной посредством кожных тестов с аллергенами (скарификационные или prick-тесты). Сенсibilизация к другим аллергенам (библиотечная пыль, домашняя пыль, перо подушки, шерсть овец, шерсть кошки, шерсть кролика) была установлена у 30 детей (58,8%), отягощенная наследственность – у 23 пациентов (45,1%). По клиническим особенностям группа состояла из 47 детей с персистирующей БА легкой степени и 4 детей с персистирующей БА средней степени тяжести. Сопутствующий АР имели 28 детей, при этом у 1 ребенка – аллергический конъюнктивит, у 3 детей – лямблиоз. Среди сопутствующих заболеваний в группе исследования были заболевания ЖКТ (дуоденогастральный рефлюкс, гастрит).

При поступлении общий IgE был определен у 49 детей и составлял от 20 до 1900 МЕ/мл. У 10 детей его уровень был в пределах нормы (0-100 МЕ/мл), 39 детей были с уровнем общего IgE выше 100 МЕ/мл.

Лечение пациентов включало аутосеротерапию и базисное медикаментозное лечение БА: ингаляционные ГКС/ ГКС с  $\beta_2$ -агонистом длительного действия (фликсотид, серетид) и/или в сочетании с антилейкотриеновым препа-

ратом (синглон). Средняя длительность курса аутосеротерапии  $9,1 \pm 1,4$  дней.

Группа детей, получавших только базисное медикаментозное лечение (БМЛ).

Группа включала 15 детей (5-14 лет) с атопической БА с сенсibilизацией к микроклещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), определенной посредством кожных тестов с аллергенами (скарификационные или prick-тесты). У 3 детей (20,0%) была установлена сенсibilизация и к библиотечной пыли. Отягощенная наследственность – у 6 детей (40,0%). В группу входило 14 детей с персистирующей БА легкой степени и 1 ребенок с персистирующей БА средней степени тяжести. Сопутствующий АР имели 5 детей, у 2 детей был лямблиоз.

При поступлении общий IgE был определен у 11 детей и составлял от 50 до 1500 МЕ/мл, при этом лишь у 1 ребенка этот показатель был в пределах нормы (0-100 МЕ/мл).

Лечение пациентов включало проведение базисного медикаментозного лечения БА: ингаляционные ГКС/ ГКС с  $\beta_2$ -агонистом длительного действия (фликсотид, пульмикорт, будекорт, серетид) и/или антилейкотриеновый препарат (синглон). Средняя длительность лечения в стационаре  $7,7 \pm 2,5$  дней.

#### **Статистическая обработка данных**

Статистический анализ данных производили с помощью программы «Statistica 10.0». Проверка гипотез о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка.

При нормальном распределении проверяли равенство дисперсий признаков групп сравнения с помощью критерия Левена, при равных дисперсиях применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы и использовали критерий Манна-Уитни.

Данные исследований представляются в виде среднего значения, стандартного отклонения, доверительного интервала ( $M \pm SD$ , ДИ) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медианы, интерквартильного размаха ( $Me$ , [25;75]) - для не подчиняющихся нормальному распределению значений [20].

## Результаты и обсуждения

### Оценка потребности в ЛС

В группах был проведен анализ количества потребляемых ЛС, которые пациенты принимали при выписке из стационара и через 6 месяцев наблюдения.

Группа детей, получавших курс аутосеротерапии для иммунореабилитации (АС).

После проведения внутривенной аутосеротерапии, в зависимости от степени выраженности клинических проявлений БА, число потребляемых ЛС на 1 пациента колебалось от 0 до 2 и составило в среднем  $1,0 \pm 0,7$ . При назначении 2-х ЛС использовали комбинации препаратов: фликсотид+синглон ( $n=3$ ), фликсотид+кетотифен ( $n=2$ ), серетид+синглон ( $n=2$ ), синглон+кетотифен ( $n=4$ ). В случае использования 1-го ЛС применяли ингаляционный ГКС (фликсотид), антилейкотриеновый препарат синглон или мембраностабилизирующий кетотифен. Через 6 месяцев мониторинга каждого пациента в группе в среднем приходилось  $0,2 \pm 0,4$  ЛС (критерий Вилкоксона  $p=0,000001$ ) (рис. 1а, 1б).

Следует отметить, что через 6 месяцев наблюдения, детей, требующих применение 2 групп ЛС, не было (снижение на 25,0%). Группа детей с использованием 1 препарата для лечения БА снизилась на 29,5%. При этом назначение ГКС в качестве единственного препарата увеличилось на 9,1%, за счет снижения количества детей в группе с назначением 2-х групп ЛС. У 3 из 8 детей, которые принимали только ГКС или в сочетании с антилейкотриеновым препаратом суточная доза ГКС снизи-

лась, у 1 из 8 детей фармакотерапия вообще не потребовалась. Также после 6 месяцев наблюдения 33 ребенка в назначении ЛС не нуждались.

Группа детей, получавших аутосеротерапию на фоне базисного медикаментозного лечения (АС+БМЛ).

При выписке из стационара, в зависимости от степени выраженности клинических проявлений БА, число потребляемых ЛС на 1 пациента было от 1-2 и составило в среднем  $1,3 \pm 0,5$ . Используемые комбинации препаратов при назначении 2-х ЛС были: фликсотид+синглон ( $n=16$ ), серетид+синглон ( $n=1$ ). В качестве 1-го ЛС использовали: ингаляционный ГКС (фликсотид) или антилейкотриеновый препарат (синглон). После 6 месяцев наблюдения на каждого пациента в среднем приходилось  $0,7 \pm 0,4$  ЛС (критерий Вилкоксона  $p=0,000001$ ) (рис. 2а, 2б).

Через 6 месяцев наблюдения, детей, требующих применение 2 групп ЛС, не было (уменьшение количества детей по сравнению с начальной группой на 33,3%). Количество детей с использованием 1 ЛС для лечения БА увеличилось на 5,8%. При этом назначение ГКС в качестве единственного препарата увеличилось на 19,6%, за счет снижения группы с назначением 2-х групп ЛС. У 14 из 39 пациентов, которые принимали ГКС в качестве монотерапии или совместно с антилейкотриеновым синглоном суточная доза препарата снизилась, двум из 39 детей фармакотерапия не потребовалась. 14 детей после 6 месяцев наблюдения в назначении ЛС не нуждались (увеличение на 27,5%).

Группа детей, получавших только базисное медикаментозное лечение (БМЛ).

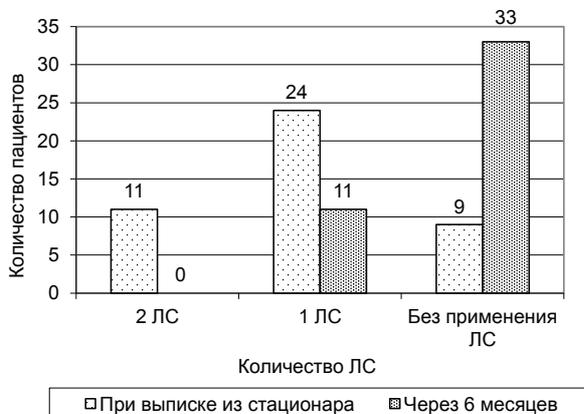


Рисунок 1а – Количество ЛС, используемых детьми в группе АС ( $n=44$ ).

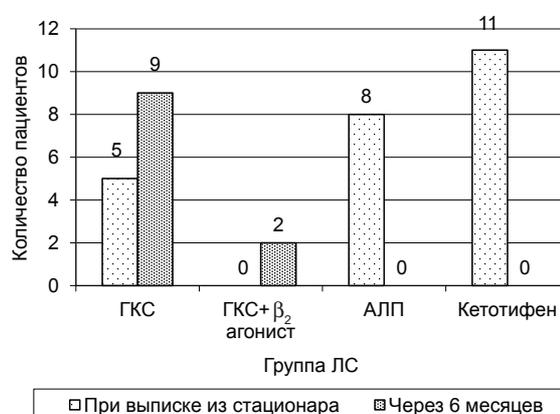


Рисунок 1б – Группа ЛС при применении 1-го ЛС, используемая детьми в группе АС ( $n=44$ ).

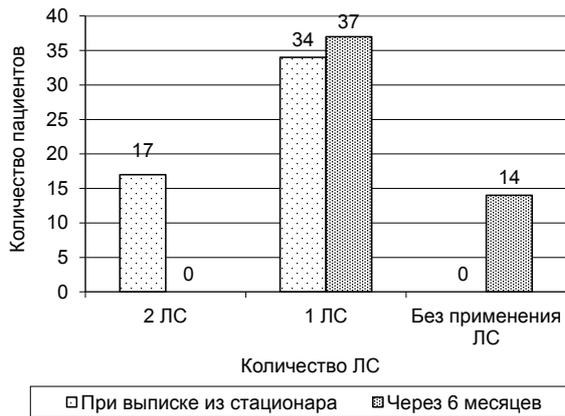


Рисунок 2а – Количество ЛС, используемых детьми в группе АС+БМЛ (n=51).

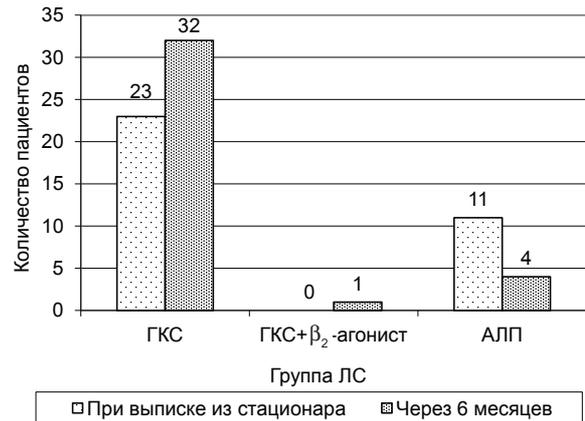


Рисунок 2б – Группа ЛС при применении 1-го ЛС, используемая детьми в группе АС+БМЛ (n=51).

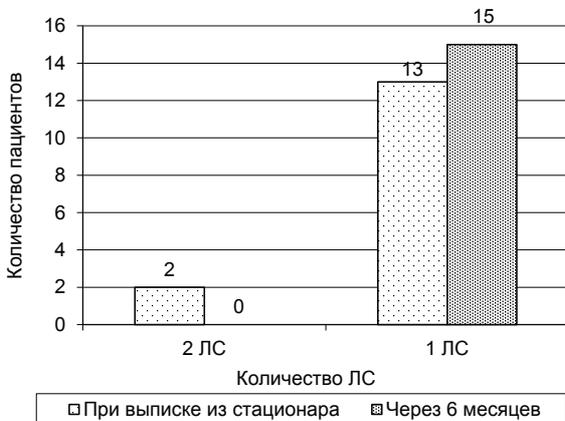


Рисунок 3а – Количество ЛС, используемых детьми в группе БМЛ (n=15).

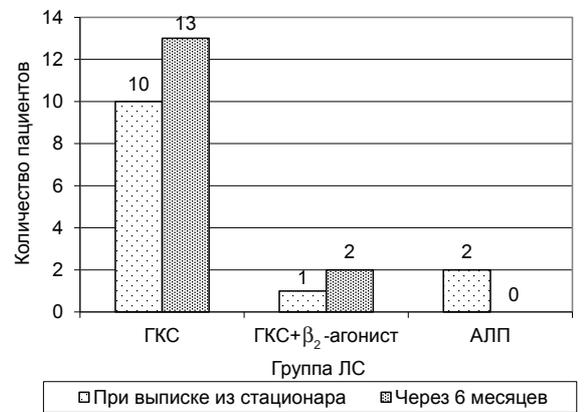


Рисунок 3б – Группа ЛС при применении 1-го ЛС, используемая детьми в группе БМЛ (n=15).

После проведенного лечения в стационаре число потребляемых ЛС на 1 пациента колебалось от 1 до 2 препаратов и составило в среднем  $1,1 \pm 0,3$ . Используемые комбинации лекарств при назначении 2-х ЛС были: будекорт+синглон (n=1) или серетид+синглон (n=1). В качестве единственного ЛС использовали: ингаляционный ГКС (фликсотид) или антилейкотриеновый препарат (синглон). Через 6 месяцев наблюдения на каждого пациента в среднем приходилось  $1,0 \pm 0,0$  ЛС (критерий Вилкоксона  $p=0,18$ ) (рис. 3а, 3б).

Детей, нуждающихся в применении 2 групп ЛС через 6 месяцев наблюдения, не было (снижение на 13,3%). Группа пациентов с использованием 1 препарата для лечения БА увеличилась на 13,3%. При этом назначение ГКС в качестве единственного препарата увеличилось на 20,0% за счет снижения количества пациентов с применением 2 ЛС. У 1 ребенка,

который принимал ГКС в качестве монотерапии, суточная доза препарата снизилась.

#### Экономическая эффективность метода аутосеротерапии

Экономическая эффективность была рассчитана в условных единицах (доллар США) по данным Национального банка РБ на конец 2013 г. (курс белорусского рубля по отношению к доллару США – 9390 бел. руб.) (табл. 1).

Медицинский эффект определяли по улучшению качества жизни детей с аллергической бронхиальной астмой (табл. 2) с помощью русской версии общего опросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL™4.0, ©1998 JW Varni, PhD) [10-12].

Размер ущерба (У) в связи с заболеваемостью детей с аллергической бронхиальной астмой определяли по формуле [13]:

Таблица 1 – Базовые данные для расчета экономической эффективности

Показатель	Количественная характеристика показателя в расчете на 1 пациента
Средняя стоимость 1 койко-дня пребывания пациента в аллергологическом отделении по медикаментам	5,04 у.е.
Среднее число койко-дней пребывания в стационаре в расчете на лечение одного случая БА	9,9
Средний размер ВВП на душу населения в день*	20 у.е.
Средний размер пособия по уходу за ребенком за один день**	20,4 у.е.
Средняя стоимость курса аутосеротерапии по медикаментам	2,76 у.е.
Фактическая стоимость пролеченного пациента в аллергологическом отделении	279,18 у.е.

Примечание: \* – данные Министерства статистики и анализа Республики Беларусь за 2013 г. [8], \*\* – данные Фонда социальной защиты населения за 2013 г. [9].

Таблица 2 – Оценка эффективности лечения по качеству жизни пациентов

Группа детей	Общий балл по опроснику		Разность (по баллам опросника)
	До лечения	Через 1 год после лечения	
группа АС+БМЛ	1596,2	1666,6	70,4
группа БМЛ	1538,5	1586,7	48,2

$$У = НС + П + Л,$$

где: НС – потери ВВП вследствие ВУТ (временной утраты трудоспособности родителя);

П – выплаты пособий по ВУТ за счет средств Фонда социальной защиты населения; Л – затраты на диагностику и лечение.

Размер ущерба при лечении 1 ребенка в аллергологическом отделении УЗ «ВОДКЦ» составлял:

а) при нахождении родителя на больничном листе по уходу за больным ребенком:

$$У = (20 * 9,9) + (20,4 * 9,9) + 279,18 = 679,14 \text{ у.е.}$$

б) при прохождении ребенком стационарного лечения без родителей:

$$У = 279,18 \text{ у.е.}$$

Предлагаемый нами метод лечения (аутосеротерапия) имеет большую клиническую эффективность, так как не только уменьшает клинические симптомы бронхиальной астмы, но и позволяет достичь полной лекарственной ремиссии у 27,5% пациентов через 6 месяцев после лечения в стационаре. У данных детей нет необходимости как в фармакотерапии, так и в госпитализации. За 2013 год в аллергологическом отделении УЗ «ВОДКЦ» было пролечено 569 детей с бронхиальной астмой, следовательно, 156 детей с БА не будут нуждаться в госпитализации в течение года.

Годовой экономический эффект по Витебской области, получаемый при комплексном лечении детей с БА с применением метода аутосеротерапии, составил:

$$\mathcal{E} = У * С,$$

где: У – размер ущерба при лечении 1 пациента в аллергологическом отделении;

С – количество пациентов, не нуждающихся в госпитализации.

а) при нахождении родителя на больничном листе по уходу за больным ребенком:

$$\mathcal{E} = 679,14 * 156 = 105945,84 \text{ у.е.}$$

б) при прохождении ребенком стационарного лечения без родителей:

$$\mathcal{E} = 279,18 * 156 = 43552,08 \text{ у.е.}$$

Коэффициент эффективности затрат (Кэф) рассчитывается по формуле:

$$Кэф = МЭ / З,$$

где: МЭ – медицинский эффект;

З – затраты на разработку, внедрение, лечение 1 случая бронхиальной астмы в стационаре.

Коэффициент эффективности затрат в группе детей, получавших аутосеротерапию на фоне базисного медикаментозного лечения (АС+БМЛ):

$$Кэф = 70,4 / (9,9 * 5,04 + 2,76) = 1,34$$

Коэффициент эффективности затрат в группе детей, получавших только базисное ме-

дикаментозное лечение (БМЛ):

$$K_{\text{эф}}=48,2/(9,9*5,04)=0,97$$

Таким образом, согласно проведенным расчетам, применение метода аутосеротерапии обосновано не только клинически, но и действительно экономически. Аутосеротерапия может назначаться как в аллергологических отделениях стационаров, так и в аллергологических кабинетах на амбулаторном этапе лечения, что так же позволяет снизить экономические затраты на лечение детей с БА.

### Заключение

1. В группах детей, получавших аутосеротерапию ( $p=0,000001$ ) и аутосеротерапию в сочетании с базисным медикаментозным лечением ( $p=0,000001$ ), через 6 месяцев удалось снизить потребность в фармакотерапии.

2. Метод внутрикожной аутосеротерапии в комплексном лечении детей с БА клинически и экономически эффективен и возможно его применение как на амбулаторном, так и на стационарном этапе лечения пациентов (группа АС + БМЛ –  $K_{\text{эф}} = 1,34$ , группа БМЛ –  $K_{\text{эф}} = 0,97$ ).

### Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» / Рос. респиратор. о-во, Педиатр. респиратор. о-во. – 4-е изд., испр. и доп. – Москва : Оригинал-макет, 2012. – 182 с.
2. Global atlas of asthma / ed. C. A. Akdis, I. Agache. – European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. – 179 p.
3. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos [et al.] // Allergy. – 2012 Aug. – Vol. 67, N 8. – P. 976–997.

### References

1. Ros Respirator O-vo, Peditr Respirator O-vo. Natsional'naia programma «Bronkhial'naia astma u detei. Strategiiia lecheniia i profilaktiki» [The national program «Bronchial asthma at children. Strategy of treatment and prophylaxis». 4-e izd ispr i dop. Moscow, RF: Original-maket; 2012. 182 p.
2. Akdis CA, Agache I, ed. Global atlas of asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013. 179 p.
3. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 2012 Aug;67(8):976-

4. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей / Белорус. мед. академия последиплом. образования [и др.]; сост. В. Ф. Жерносек [и др.]. – Минск : Проф. изд., 2014. – 30 с.
5. Новиков, Д. К. Аутосеротерапия аллергических заболеваний / Д. К. Новиков, Л. Р. Выхристенко, О. В. Смирнова // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 478–480.
6. Титова, Н. Д. Снижение уровня IgE-антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией / Н. Д. Титова, Е. Г. Асирян // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 1. – С. 78–86.
7. Щепин, О. П. Организация и экономика предпринимательской деятельности в здравоохранении / О. П. Щепин, Л. А. Габуева. – Москва : МЦФЭР, 2006. – 432 с.
8. Национальный статистический комитет Республики Беларусь : [официальный сайт] [Электронный ресурс]. – Минск, 1998-2016. – Режим доступа: <http://www.belstat.gov.by>. – Дата доступа: 12.06.2016.
9. Фонд социальной защиты населения : [официальный сайт] [Электронный ресурс]. – Минск, 2006-2016. – Режим доступа: <http://www.ssf.gov.by/priside/about/structure/vitebskdep/>. – Дата доступа: 13.06.16.
10. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making / J. W. Varni [et al.] // J. Behav. Med. – 2010 Apr. – Vol. 25, N 2. – P. 175–193.
11. Reliability, validity, and responsiveness of the pediatric quality of life inventory (PedsQL) generic core scales and asthma symptoms scale in vulnerable children with asthma / M. Seid [et al.] // J. Asthma. – 2010 Mar. – Vol. 47, N 2. – P. 170–177.
12. Varni, J. W. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations / J. W. Varni, M. Seid, P. Kurtin // Med. Care. – 2001 Aug. – Vol. 39, N 8. – P. 800–812.
13. Мовчан, К. А. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении : инструкция по применению № 159-1203 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31 дек. 2003 г. / К. А. Мовчан, В. С. Глушанко, А. В. Плиш ; Витеб. гос. мед. ун-т. – Минск, 2003. – 23 с.

Поступила 20.06.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

97.

4. Zhernosek VF, Vasilevskiy IV, Novikova VI, Lyapikov SA, Gavrilenko LN, Kacheroovskaya ER, sost; Belorus Med Akademiia Poslediplom Obrazovaniia, Belorus Gos Med U-t, Viteb Gos Med U-t, Grodn Gos Med U-t. Klinicheskie protokoly diagnostiki i lecheniia allergicheskikh zabolevanii u detei [Clinical protocols of diagnostics and treatment of allergic diseases at children]. Minsk, RB: Prof izd; 2014. 30 p.
5. Novikov DK, Vykhristenko LR, Smirnova OV. Auto-seroterapiia allergicheskikh zabolevanii [Autoserotherapy of allergic diseases]. Allergologiiia i Immunologiiia. 2008;9(4):478-80.
6. Titova ND, Asiryana EG. Snizhenie urovnia IgE-

- antitel k allergenam posle autoseroterapii u detei s allergiei [Depression of level of IgE-antibodies to allergens after an autoserotherapy at children with an allergy]. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2011;(1):78-86.
7. Shchepin OP, Gabueva LA. Organizatsiia i ekonomika predprinimatel'skoi deiatel'nosti v zdravookhraneni [The organization and economy of business activity in health care]. Moscow, RF: MTsFER; 2006. 432 p.
  8. Natsional'nyi statisticheskii komitet Respubliki Belarus' [National statistical committee of Republic of Belarus]: [ofits sait] [Elektronnyi resurs]. Minsk, 1998-2016. Rezhim dostupa: <http://www.belstat.gov.by>. Data dostupa: 12.06.2016.
  9. Fond sotsial'noi zashchity naseleniia [Fund of social protection of the population]: [ofits sait] [Elektronnyi resurs]. Minsk, 2006-2016. Rezhim dostupa: <http://www.ssf.gov.by/priside/about/structure/vitebskdep/>. Data dostupa: 13.06.16.
  10. Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J Behav Med*. 2002 Apr;25(2):175-93.
  11. Seid M, Limbers CA, Driscoll KA, Oipari-Arrigan LA, Gelhard LR, Varni JW. Reliability, validity, and responsiveness of the pediatric quality of life inventory (PedsQL) generic core scales and asthma symptoms scale in vulnerable children with asthma. *J Asthma*. 2010 Mar;47(2):170-7.
  12. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800-12.
  13. Movchan KA, Glushanko VS, Plish AV; Viteb Gos Med Un-t. Metodiki raschetov effektivnosti meditsinskikh tekhnologii v zdravookhraneni [Techniques of calculations of efficiency of medical technologies in health care]: instruktsiia po primeneniiu № 159-1203: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' 31 dek 2003 g. Minsk, RB; 2003. 23 p.

Submitted 20.06.2016

Accepted 05.08.2016

#### Сведения об авторах:

Минина Е.С. – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

#### Information about authors:

Minina E.S. – postgraduate of the Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: [lena89-05@mail.ru](mailto:lena89-05@mail.ru) – Минина Елена Сергеевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Clinical Immunology & Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: [lena89-05@mail.ru](mailto:lena89-05@mail.ru) – Minina Elena S.

© БАЙТУС Н.А., НОВАК Н.В., 2016

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДЕПУЛЬПИРОВАННЫХ ЗУБОВ ПРИ КОРОТКОВОЛНОВОМ ОСВЕЩЕНИИ

БАЙТУС Н.А.\*, НОВАК Н.В.\*\*

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

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 73-79.

## EXPERIMENTAL STUDY OF OPTICAL PROPERTIES OF THE DEVITALIZED TEETH ON SHORT-WAVE LIGHTING

BAITUS N.A.\*, NOVAK N.V.\*\*

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

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):73-79.

---

### Резюме.

Известно, что после депульпирования существенно изменяется внешний вид зуба, который становится тусклым, «безжизненным». Кроме того, депульпированные зубы могут приобретать новый оттенок, и цвет его будет обуславливать, например, пломбировочный материал, obtурирующий корневой канал. Любой пациент может находиться в условиях освещения коротковолновым светом, поэтому следует учитывать соответствие флуоресцентных свойств девитальных зубов естественным витальным. Добиться эффекта, когда девитальный зуб в специфическом свете по цвету соответствует естественному зубу, весьма проблематично. Даже если такой зуб и флуоресцирует, это не означает, что спектр его флуоресценции будет соответствовать естественному живому зубу, т.е. будет бело-голубым, поскольку он может быть и фиолетовым, и сине-зеленым. Целью исследования было изучение интенсивности и спектрального состава флуоресцентного свечения депульпированных зубов до и после отбеливания. Объектом исследования являлись 36 депульпированных зубов, удаленных по клиническим показаниям у пациентов разного возраста. Измерение спектров флуоресцентных свойств исследуемых объектов проводили в Институте физики НАН Беларуси путем сравнительной оценки спектров флуоресценции твердых тканей депульпированных зубов у пациентов разных возрастных групп до и после отбеливания. Проведенные исследования показали, что депульпированные зубы пациентов отличаются флуоресцентными свойствами. После внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов их флуоресцентные свойства меняются, при этом можно выделить: группу зубов по оттенку и интенсивности флуоресцентного свечения не отличающихся от витальных зубов ( $p > 0,05$ ); группу зубов, имеющих схожий с витальными зубами голубоватый оттенок флуоресценции, но различную интенсивность свечения ( $p < 0,001$ ); группу зубов, с разным оттенком и интенсивностью флуоресцентного свечения по сравнению с витальными зубами ( $p < 0,001$ ). При выборе метода эстетического восстановления цвета депульпированных зубов пациентов следует учитывать их флуоресцентные свойства.  
*Ключевые слова:* флуоресценция, депульпированный зуб, оптические свойства.

### Abstract.

It is known that after depulcation the appearance of the tooth changes significantly, it becomes dull, «lifeless». In addition, devitalized teeth can acquire a new shade and its color, for example, will depend on the filling material, obturating the root canal. Any patient may be in the conditions of short-wave lighting, so the correspondence of

the fluorescent properties of the non-vital teeth to natural vital ones should be taken into account. To achieve the effect, when the devitalized tooth in a specific light corresponds in color to the natural tooth is very problematic. Even if such a tooth fluoresces, it does not mean that the spectrum of its fluorescence will match the natural live tooth, i.e. it will be white and blue, as it can be purple, blue and green. The aim of this study was to evaluate the intensity and spectral composition of the fluorescence emission of the devitalized teeth before and after their whitening. The object of the research was 36 devitalized human teeth removed when clinically indicated in patients at the different age. Measuring the spectra of fluorescence properties of the studied objects was carried out at the Institute of Physics of the Belarusian National Academy of Sciences by means of a comparative evaluation of the fluorescence spectra of the devitalized teeth hard tissues in patients of different age groups before and after whitening. The conducted studies have shown that patients' devitalized teeth differ in their fluorescence properties. After intracoronal whitening the devitalized teeth change their fluorescence properties, and it is possible to select: a group of teeth the shade and the fluorescence emission intensity of which do not differ from vital teeth ( $p > 0,05$ ); a group of teeth having similar to vital teeth bluish fluorescence color, but different light intensity ( $p < 0,001$ ); a group of teeth with different shade and intensity of the fluorescence emission compared to vital teeth ( $p < 0,001$ ). When choosing a method of aesthetic restoration of the devitalized teeth color in patients their fluorescence properties should be taken into account.

*Key words: fluorescence, devitalized tooth, optical properties.*

В ультрафиолетовом свете витальный зуб флуоресцирует нежным бело-голубым цветом [1]. Явление флуоресценции происходит в молекулах органической фракции зуба, где ультрафиолетовые лучи поглощаются с последующей трансформацией их в видимый свет. При изменении органической составляющей зуба меняется и спектр флуоресценции составляющих его молекул.

Природа флуоресценции биологических тканей объясняется возбуждением и последующим свечением в клетках белков, пиридиннуклеотидов и эндогенных флавинопротеидов или экзогенных порфиринов под воздействием ультрафиолета. Интенсивность флуоресцентного свечения зависит от структурных свойств тканей, их метаболической активности, концентрации флуорофоров и отражает физиологическую активность тканей (обмен белков, активность дыхательных ферментов и др.). С помощью экспресс-методов возможна регистрация флуоресценции биологических тканей *in vitro* и *in vivo*, при воздействии лазера, генерирующего свет в различных спектральных диапазонах. Показано, что флуоресценция в диапазоне длин волн 330-350 нм и при зондировании коротковолновым ультрафиолетовым излучением (250-280 нм) обусловлена, главным образом, свечением белков. Флуоресценция в желто-зеленой и синей областях спектра (400- 550 нм) при возбуждении ультрафиолетом связана с наличием в клетках восстановленных пиридиннуклеидов и окисленных флавинопротеидов, принимающих

участие в таких процессах, как гликолиз, окисление и клеточное дыхание. Поэтому любые изменения клеточного метаболизма приводят к изменению их флуоресцентных свойств.

Установлено влияние микрофлоры, вызывающей кариозный процесс, на интенсивность флуоресценции патологически измененных тканей зуба [2]. Показано, что с помощью метода лазерной флуоресценции можно определять не только патологические изменения, но и степень глубины деструкции ткани, что нашло свое применение и в пародонтологии для неинвазивной диагностики пародонтита. Выявлено соотношение интенсивности флуоресценции здоровых и поврежденных участков зуба, а также над- и поддесневых зубных отложений [3].

Флуоресцентные свойства объекта – это спектры испускания, которые выражают зависимость интенсивности флуоресценции от длины волны при фиксированной длине волны возбуждающего света. Спектры испускания флуоресценции варьируют в зависимости от химической структуры флуорофора. Соответственно, дентин флуоресцирует значительно сильнее эмали. Депульпированные зубы флуоресцируют темно-фиолетовым светом или теряют такую способность, а «тетрациклиновые» зубы - желто-зеленым светом.

Известно, что после депульпирования существенно изменяется внешний вид зуба, который становится тусклым, «безжизненным». Благодаря обильному кровоснабжению, оказывающему влияние на состояние тканей зуба,

пульпа в норме имеет розовый цвет. Избыточное расслабление сосудов в результате воспалительного процесса приводит к повреждению клеток эндотелия, нарушению проницаемости, изменению осмотического давления и отеку тканей. Длительно протекающий сосудистый стаз, как известно, может привести к гибели пульпы, что влечет за собой изменение цвета зуба вследствие повреждения пульпы либо окрашивания твердых тканей пигментами крови. Кроме того, депульпированные зубы могут приобретать новый оттенок, и цвет его будет обуславливать, например, пломбировочный материал, obtурирующий корневой канал. Исследования McCaslin по отбеливанию депульпированных зубов с изменением цвета показали, что изменение цвета происходит главным образом в дентине [4].

В настоящее время стоматологи располагают различными средствами изменения цвета депульпированного зуба, в частности отбеливанием. Перекись водорода действует как сильный окислитель путем образования свободных радикалов, реактивных молекул кислорода и анионов перекиси водорода. Последние ослабляют или расщепляют двойные связи молекул красителей. Небольшого размера молекулы поглощают меньше света и кажутся светлее. Молекулы красителей в основном являются органическими, хотя и неорганические молекулы также вступают в реакции.

Любой пациент может находиться в условиях освещения коротковолновым светом, поэтому следует учитывать соответствие флуоресцентных свойств депульпированных зубов естественным витальным. Депульпированные зубы при освещении, используемом, например, на дискотеках, выглядят коричневыми. Добиться эффекта, когда девитальный зуб в специфическом свете по цвету соответствует естественному зубу весьма проблематично. Даже если такой зуб и флуоресцирует, это не означает, что спектр его флуоресценции будет соответствовать естественному живому зубу, т.е. будет бело-голубым, поскольку он может быть и фиолетовым, и сине-зеленым.

На сегодняшний день изучены спектры флуоресценции эмали и дентина пациентов разных возрастных групп, установлено, что интенсивность флуоресценции дентина в три раза выше, чем эмали [5]. Проведена срав-

нительная оценка спектров флуоресценции твердых тканей зуба у пациентов разных возрастных групп, а также наиболее распространенных пломбировочных материалов [6, 7]. Однако, остается нерешенным и требующим изучения вопрос флуоресценции твердых тканей депульпированных зубов и изменения их спектров флуоресценции после отбеливания.

Цель исследования – изучение интенсивности и спектрального состава флуоресцентного свечения депульпированных зубов до и после отбеливания.

### Материал и методы

Объектом исследования являлись 36 депульпированных зубов, удаленных по клиническим показаниям у пациентов разного возраста. Спектры испускания изучали до и после проведения внутрикоронового отбеливания зубов.

Измерение спектров флуоресцентных свойств исследуемых объектов проводили в Институте физики НАН Беларуси на автоматизированном спектрофлуориметре СДЛ-2, состоящем из монохроматора возбуждения МДР-12 и монохроматора регистрации МДР-23. В качестве источника возбуждения использовали ксеноновую лампу ДКсШ-120. Регистрацию светового сигнала после прохождения монохроматора осуществляли с помощью охлаждаемого фотоумножителя ФЭУ-100 (диапазон 230-800 нм) в режиме счета фотонов. Коррекция регистрирующей системы «монохроматор МДР-23 – ФЭУ».

### Результаты и обсуждение

С целью изучения оптических свойств, формирующих цвет зуба, была проведена сравнительная оценка спектров флуоресценции твердых тканей депульпированных зубов у пациентов разных возрастных групп до и после отбеливания.

В таблице 1 приведены значения выборочных средних спектров флуоресценции депульпированных зубов пациентов разного возраста для различных значений длин волн ( $\lambda$ ), и значения статистических ошибок этих средних ( $M \pm m$ ). Объем выборки, для которой вычислены приведенные в таблице показатели, равен  $n=12$ .

Таблица 1 – Выборочные средние спектров флуоресценции депульпированных зубов пациентов до и после отбеливания

Образец	Интенсивность флуоресценции твердых тканей зуба (отн. ед.) в зависимости от длины волны, нм (M±m)					
	450	500	550	600	650	700
До отбеливания, 1-ая группа	3939±204,9	3723±141,8	3304±116,3	1553±22,2	1014±18,1	826±7,2
До отбеливания, 2-ая группа	1438±444,3	2306±380,9	2731±188,6	1669±158,4	1069±30,9	593±23,9
До отбеливания, 3-я группа	651±14,5	1198±148,5	913±60,8	789±15,9	613±15,3	302±13,2
После отбеливания, 1-ая группа	4514±98,2	4094±125,9	3517±35,4	1572±21,1	1026±17,9	534±7,2
После отбеливания, 2-ая группа	2413±383,2	2306±380,9	2044±255,8	1419±167,2	1056±31,2	593±23,9
После отбеливания, 3-ая группа	651±14,5	1017±93,8	913±60,8	789±15,9	613±15,3	302±13,2

Как видно из приведенных данных, среди депульпированных зубов можно выделить три группы в зависимости от интенсивности флуоресценции: сильно, средне и слабо флуоресцирующие. При этом пик интенсивности флуоресценции зубов в группе I соответствует 450 нм (голубой оттенок свечения). Сравнительный анализ спектров флуоресценции депульпированных зубов из группы I и естественных витальных зубов показал, что наибольшие средние значения интенсивности флуоресценции девитальных зубов из группы I сопоставимы с аналогичными значениями, полученными ранее для интактных витальных зубов ( $p > 0,05$ ) [6, 7]. Это свидетельствует о том, что депульпированные зубы группы I имеют оттенок и интенсивность флуоресценции, аналогичные естественным витальным зубам, и в процедуре коррекции оттенка не нуждаются.

Средние значения коэффициента испускания от поверхности депульпированных зубов, выделенных в группу II, достигают наибольшего значения  $2731 \pm 188,6$  отн. ед. при длине волны 550 нм, что соответствует зеленому цвету свечения. Интенсивность флуоресцентного свечения по сравнению с витальными зубами у них снижена (различия статистически значимы по критерию Краска-

ла-Уоллиса,  $p < 0,001$ ).

На рисунке 1 изображены кривые, отражающие средние значения спектров флуоресценции депульпированных зубов до отбеливания при различной длине волны.

В выделенной нами группе III максимальные средние значения флуоресценции от поверхности депульпированных зубов до отбеливания -  $1198 \pm 148,5$  отн.ед. (M±m) наблюдается при длине волны около 500 нм. Для естественных витальных зубов пик интенсивности флуоресцентной активности зафиксирован при длине волны 450 нм, при среднем значении -  $5230 \pm 150,2$  отн. ед. При сравнении показателей флуоресценции депульпированных зубов из группы III показано, что они ниже в 4,4 раза, чем у витальных зубов (различия статистически значимы по критерию Краскалла-Уоллиса,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, в проведении процедуры отбеливания нуждались зубы групп II и III, так как оттенок их флуоресцентного свечения не совпадал с естественными живыми зубами и интенсивность флуоресценции была ниже. Такие зубы при коротковолновом освещении выглядят зеленовато-коричневыми и темными.

После проведенного внутрикоронкового отбеливания исследование флуоресцентной

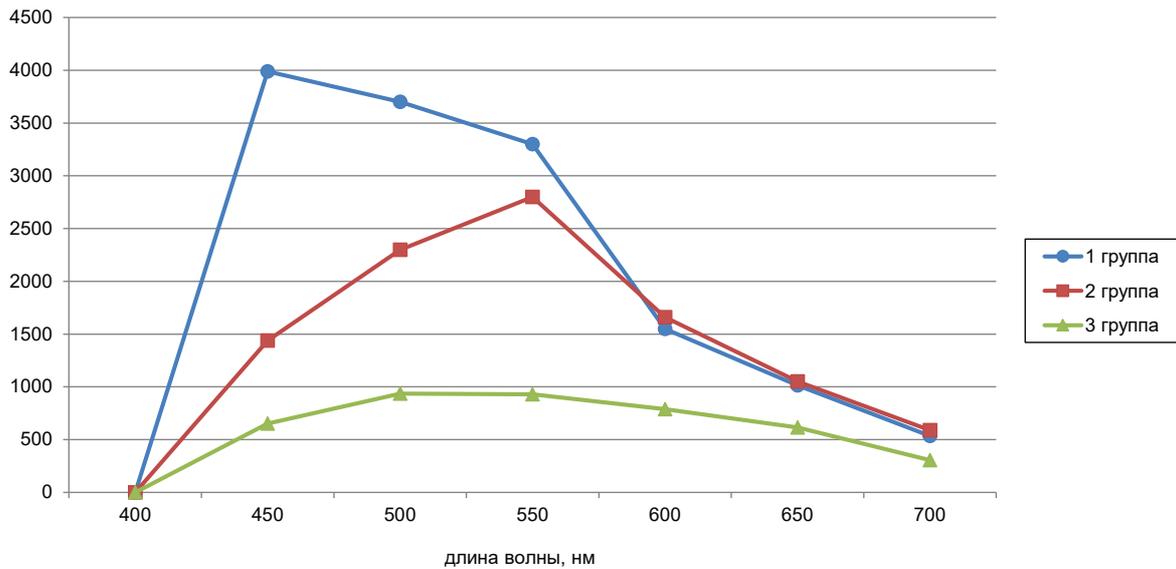


Рисунок 1 – Интенсивность флуоресценции депульпированных зубов до отбеливания: 1, 2, 3 - группы депульпированных зубов до отбеливания.

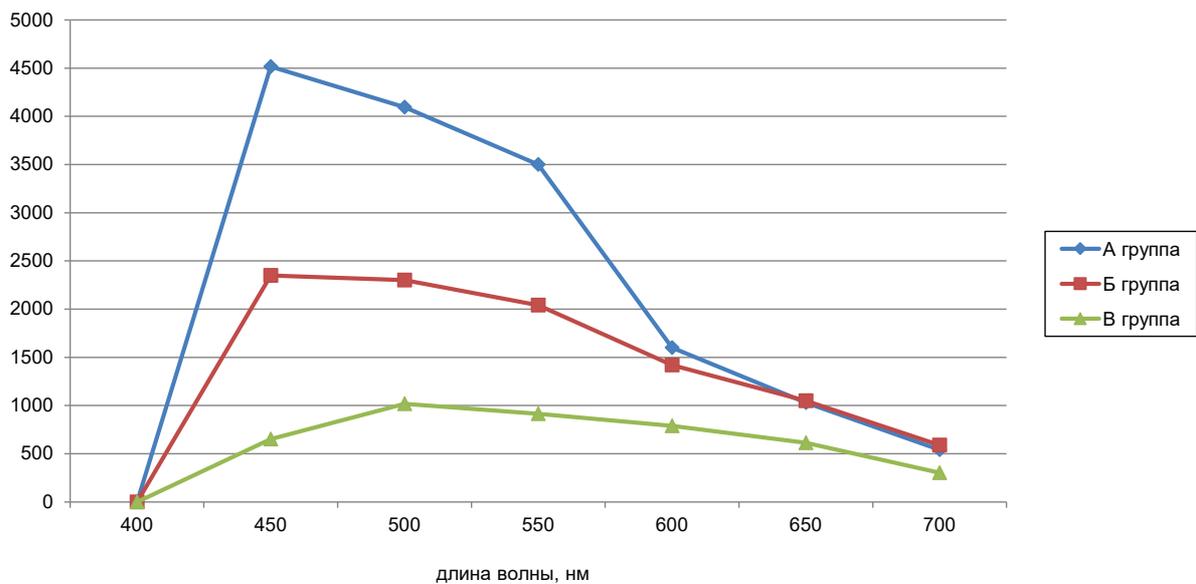


Рисунок 2 – Интенсивность флуоресценции депульпированных зубов после отбеливания: А, Б, В - группы депульпированных зубов после отбеливания.

активности депульпированных зубов групп II и III показало, что часть зубов приобрела новые оптические свойства – пики их максимального флуоресцентного свечения сдвинулись и располагаются на длине волны – 450 нм, соответствующих голубому оттенку флуоресценции, интенсивность свечения также увеличилась.

Однако у части зубов после проведенного отбеливания показатели флуоресцентного свечения статистически значимо не изменились.

Анализ полученных после отбеливания данных позволил выделить три группы зубов в зависимости от спектрального состава и интенсивности флуоресценции.

На рисунке 2 изображены кривые, отражающие средние значения спектров флуоресценции депульпированных зубов после отбеливания при различной длине волны.

В группе А максимальные средние выборочные значения интенсивности свечения соответствуют  $4514 \pm 98,2$  отн. ед., при длине вол-

ны 450 нм, что сопоставимо с флуоресценцией витальных зубов (различия статистически не значимы по критерию Краскала-Уоллиса,  $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ интенсивности флуоресценции депульпированных зубов Группы Б показал, что наибольшие значения их спектров флуоресцентного свечения намного меньше, чем у интактных витальных зубов и соответствуют  $2413 \pm 383,2$  при длине волны 450 нм. (различия статистически значимы по критерию Краскала-Уоллиса,  $H_{\phi} = 37,8$ ,  $df = 34$ ,  $p < 0,001$ ).

Исследование флуоресцентной активности зубов группы В показало, что средняя величина интенсивности их флуоресценции на 4270 отн. ед. ниже, чем у естественных витальных зубов при длине волны 450 нм (различия статистически значимы по критерию Краскала-Уоллиса,  $H_{\phi} = 75,3$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0,001$ ).

Такие разные значения интенсивности флуоресценции депульпированных зубов после отбеливания могут быть связаны с разной степенью отбеливания (разрушения пигментов) в твердых тканях депульпированных зубов. Часть зубов (группа А) «поддалась» отбеливанию, показатели флуоресцентного свечения по оттенку и интенсивности у зубов этой группы максимально приблизились к показателям натуральных витальных зубов. У второй группы (группа Б) пигмент разрушился частично, оттенок флуоресцентного свечения стал естественным – голубым, однако интенсивность флуоресценции осталась намного ниже, чем у естественных зубов. Исследование оптических свойств депульпированных зубов группы В показало, что их спектры флуоресцентного свечения практически не изменились после проведенного отбеливания. Эти зубы остались темно-коричневыми при освещении их коротковолновым светом.

### Заключение

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что депульпированные зубы пациентов отличаются флуоресцентными свойствами. По интенсивности

флуоресцентного свечения их можно разделить на сильно, средне и слабо флуоресцирующие; по оттенку флуоресцентного свечения – голубой, зеленый и коричневый. Следовательно, часть депульпированных зубов не нуждается в коррекции флуоресцентных свойств, остальным же показано эстетическое лечение.

После внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов их флуоресцентные свойства меняются, при этом можно выделить: группу зубов, по оттенку и интенсивности флуоресцентного свечения не отличающихся от витальных зубов ( $p > 0,05$ ); группу зубов, имеющих схожий с витальными зубами голубоватый оттенок флуоресценции, но различную интенсивность свечения ( $p < 0,001$ ); группу зубов с разным оттенком и интенсивностью флуоресцентного свечения по сравнению с витальными зубами ( $p < 0,001$ ). При выборе метода эстетического восстановления цвета депульпированных зубов пациентов следует учитывать их флуоресцентные свойства.

### Литература

1. Радлинский, С. Свойство флуоресценции реставрированного зуба / С. Радлинский // *Маэстро стоматологии*. – 2008. – № 3. – С. 45–49.
2. In situ and in vitro comparison of laser fluorescence with visual inspection in detecting occlusal caries lesions / A. B. de Paula [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2011 Jan. – Vol. 26, N 1. – P. 1–5.
3. Гончуков, С. А. Оптимизация спектроскопических параметров флуоресцентной диагностики пародонтита / С. А. Гончуков, А. В. Сухина // *Научная сессия НИЯУ МИФИ-2010*. – Москва, 2010. – Т. 1. – С. 224–227.
4. Assessing dentin colour changes from night guard vital bleaching / A. J. McCaslin [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1999 Oct. – Vol. 130, N 10. – P. 1485–1490.
5. Изучение интенсивности флуоресценции интактных и патологически измененных тканей зуба / М. Т. Александров [и др.] // *Новое в стоматологии*. – 2000. – № 1. – С. 26–32.
6. Новак, Н. В. Эстетическое восстановление постоянных зубов с дефектами твердых тканей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.14 / Н. В. Новак ; Бел. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2012. – 44 с.
7. Lutskaya, I. K. Fluorescence of dental hard tissue and restorative materials / I. K. Lutskaya, N. V. Novak, V. P. Kavetsky // *International Dentistry. African edition*. – 2012. – Vol. 2, N 5. – P. 76–84.

Поступила 24.05.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

## References

1. Radlinskiy S. Svoistvo fluorestsentsii restavrirovannogo zuba [Property of fluorescence of restored tooth]. *Maestro Stomatologii*. 2008;(3):45-9.
2. de Paula AB, Campos JA, Diniz MB, Hebling J, Rodrigues JA. In situ and in vitro comparison of laser fluorescence with visual inspection in detecting occlusal caries lesions. *Lasers Med Sci*. 2011 Jan;26(1):1-5.
3. Gonchukov SA, Sukhinina AV. Optimizatsiia spektroskopicheskikh parametrov fluorestsentnoi diagnostiki parodontita [Optimization of spectroscopic parameters of fluorescent diagnostics of a periodontal disease]. V: Nauchnaia sessiia NIIaU MIFI-2010. Moscow, RF; 2010. T 1. P. 224-7.
4. McCaslin AJ, Haywood VB, Potter BJ, Dickinson GL, Russell CM. Assessing dentin colour changes from night guard vital bleaching. *J Am Dent Assoc*. 1999 Oct;130(10):1485-90.
5. Aleksandrov MT, Grudyanov AI, Masychev VI, Frolova OA, Zaytseva EV, Moskalev KE. Izuchenie intensivnosti fluorestsentsii intaktnykh i patologicheskii izmenennykh tkanei zuba [Studying of intensity of fluorescence intact and pathologically the changed tooth tissues]. *Novoe v Stomatologii*. 2000;(1):26-32.
6. Novak NV; Bel Med Akad Poslediplom Obrazovaniia. Esteticheskoe vosstanovlenie postoiannykh zubov s defektami tverdykh tkanei [Esthetic restoration of second teeth with defects of firm tissues]: avtoref dis ... d-ra med nauk: 14.01.14. Minsk, RB; 2012. 44 p.
7. Lutskaya IK, Novak NV, Kavetsky VP. Fluorescence of dental hard tissue and restorative materials. *International Dentistry African Edition*. 2012;2(5):76-84.

Submitted 24.05.2016

Accepted 05.08.2016

### Сведения об авторах:

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

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

### Information about authors:

*Baitus N.A. – restorative stomatologist, Clinic of Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Novak N.V. – Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Restorative Dentistry, State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education».*

**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.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66-1 Pravdy str., 143. E-mail: nina.belarus@mail.ru – Baitus Nina A.

© САВЕЛЬЕВА Н.Н., 2016

## **ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ I-II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НА ФОНЕ ПАРАЗИТОЗОВ**

**САВЕЛЬЕВА Н.Н.**

Харьковский национальный медицинский университет, г.Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 80-87.

## **THE PHAGOCYtic ACTIVITY OF BLOOD NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS OF THE 1ST-2ND DEGREE SEVERITY ON THE BACKGROUND OF PARASITOSEs**

**SAVELYEVA N.N.**

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2016;15(4):80-87.

---

### **Резюме.**

В статье изложены результаты изучения фагоцитарного звена иммунитета у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) I-II степени тяжести на фоне энтеробиоза, токсокароза, лямблиоза. Целью настоящей работы явилось изучение характера изменений в фагоцитарном звене иммунитета у пациентов с ХГП I-II степени тяжести с паразитозами и пациентов с ХГП без паразитозов. Исследования были проведены у 540 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом I-II ст. тяжести на фоне паразитарных инвазий (основные группы). Группу сравнения составляли 90 пациентов с ХГП I-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. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по их способности поглощать бактерии *S.aureus* (штамм 209), бактерицидную способность (БЦ) фагоцитов- по методу S.Nielsen. Кислородзависимую активность фагоцитов изучали в спонтанном и индуцированном зимозаном НСТ-тесте. Статистическая обработка материалов производилась с использованием методов математической статистики для анализа полученных данных.

Установлено снижение у пациентов с ХГП I-II степени тяжести с паразитозами и у пациентов с ХГП без паразитозов поглотительной и биоцидной способности нейтрофилов периферической крови по сравнению со здоровыми лицами. При I степени тяжести ХГП у пациентов без паразитозов число клеток, участвовавших в фагоцитозе (ФИ), снижено на 13,7%, число микробов поглощенных одной клеткой (ФЧ), – на 17,3%, биоцидность – на 76%. Как следует из полученных данных, ФЧ и ФИ у этой группы пациентов достоверно не отличались от значений нормы. У пациентов с ХГП II степени тяжести без паразитозов все три изученных показателя имели статистически достоверное отличие. ФИ был снижен по сравнению с нормой на 20,5%, ФЧ – на 24,2%, БЦ – на 152%. У пациентов с ХГП с паразитозами достоверные отличия от контрольной группы лиц наблюдались как при I степени заболевания, так при II степени тяжести заболевания. При I степени тяжести заболевания снижение ФИ у пациентов с паразитозами составляло 22,2-28,0%, ФЧ – 32,8-39,7%, БЦ 158-170%, при II степени ФИ – 29,3-34,4%, ФЧ – 41,4-53,5%, БЦ – 238 – 264%. У пациентов с ХГП I-II степени тяжести с паразитозами достоверные различия по сравнению с пациентов с ХГП I-II степени тяжести без паразитозов соответственно касались числа поглощенных микробов одной клеткой (ФЧ) и биоцидной активности нейтрофилов (БЦ). Фагоцитарный индекс (ФИ) у пациентов с ХГП I-II степени тяжести с паразитозами достоверно не отличался от такового у пациентов с ХГП I-II степени тяжести соответственно без паразитозов. У пациентов с ХГП I-II степени тяжести с различными формами паразитозов снижен как индуцированный НСТ тест, так и спонтанный НСТ-тест. У пациентов с ХГП I-II степени без

паразитозов спонтанный НСТ-тест, напротив, повышен в сравнении как с инвазированными пациентами, так и с контрольной группой лиц.

*Ключевые слова:* генерализованный пародонтит, паразитозы, иммунитет, фагоцитоз.

#### **Abstract.**

The article presents the results of the phagocytic immunity chain study in patients with chronic generalized periodontitis (CGP) of the 1st-2nd degree of severity on the background of enterobiasis, toxocariasis, giardiasis. The aim of this work was to study the nature of changes in the phagocytic immunity chain in patients with CGP of the 1st-2nd degree of severity with parasitoses and in patients with CGP without parasitoses. The 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 patients with CGP of the 1st-2nd degree of severity without parasitic invasion, the control group included 30 people without periodontal diseases and any chronic pathology of other organs and systems. Phagocytic activity of neutrophils was assessed according to their ability to absorb the *S.aureus* bacteria (strain 209), bactericidal capacity (BC) of phagocytes was evaluated with the use of the S. Nielsen method. Oxygen-dependent activity of phagocytes was studied in the spontaneous and zymosan induced HCT-test. Statistical processing of the materials was carried out using mathematical statistics methods for the analysis of the obtained data.

It has been established that in patients with CGP of the 1st-2nd severity degree with parasitoses and in patients with CGP without parasitoses there was a reduction of the absorption and biocidal ability of peripheral blood neutrophils compared with healthy individuals. In patients with the 1st degree of CGP severity without parasitoses the number of cells, involved in phagocytosis (FI) was decreased by 13,7%, the number of microbes, absorbed by one cell (FN) – by 17,3%, biocide (BC) – by 76%. As follows from the obtained data FI and FN in this group of patients did not reliably differ from the normal values. In patients with CGP of the 2nd severity degree without parasitoses all three indices studied had a statistically significant difference. FI was reduced in comparison with the norm by 20,5%, FN – by 24,2%, BC – by 152%. In patients with CGP of the 1st-2nd degree of severity with parasitoses the significant differences from the control group were observed both in case of the 1st degree of the disease, and in case of the 2nd severity degree of the illness. In patients with the 1st degree of the disease severity with parasitoses the reduction of FI was 22,2-28,0%, FN – 32,8-39,7%, BC – 158-170%, in patients with the 2nd degree that of FI made up 29,3-34,4%, FN – 41,4-53,5%, BC – 238-264%. In patients with CGP of the 1st-2nd severity degree with parasitoses the significant differences compared with patients suffering from CGP of the 1st-2nd severity degree without parasitoses were respectively related to the number of microbes absorbed by a single cell (FN) and biocidal capability of neutrophils (BC). Phagocytic index (PI) of patients with CGP of the 1st-2nd severity degree with parasitoses did not significantly differ from that in patients with CGP of the 1st-2nd severity degree respectively without parasitoses. In patients with CGP of the 1st-2nd degree of severity having various forms of parasitoses the induced and spontaneous HCT tests are reduced. In patients with CGP of the 1st-2nd severity degree without parasitoses the spontaneous HCT test on the contrary is increased in comparison with both infested patients, and the control group of individuals.

*Key words:* generalized periodontitis, parasitoses, immunity, phagocytosis.

В последние годы заболевания пародонта приобрели характер глобальной медико-социальной проблемы вследствие их широкого распространения и неблагоприятного влияния на уровень общего здоровья населения. Несмотря на значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза хронического генерализованного пародонтита (ХГП), целый ряд вопросов остаются нерешенными и нуждаются в дальнейшем их рассмотрении.

Многочисленными исследованиями установлено, что возникновению существенных функциональных и морфологических изменений в пародонтальном комплексе спо-

собствуют универсальные патогенетические механизмы, формирующиеся при различных заболеваниях органов и систем [1]. Ученые указывают на то, что одним из предрасполагающих факторов к развитию заболеваний пародонта являются хронически протекающие паразитарные заболевания [2-4]. Как известно, кроме прямого патологического действия, поражение населения паразитозами из-за довольно частого развития вторичного иммунодефицита приводит к частому возникновению и более тяжелому течению других заболеваний [5]. Ряд исследователей считают, что наиболее общим патологическим воздействием

всех возбудителей паразитарных болезней, и в первую очередь гельминтов, на организм человека являются аллергизация и иммуносупрессия [6-12]. Аллергические реакции при всех гельминтозах сопровождаются однотипными функциональными нарушениями. Иммунологические реакции при гельминтозах, направленные на защиту организма хозяина от паразита, при переходе границы адекватного физиологического ответа, становятся иммунопатологическими и являются причиной тяжелых органных поражений, как правило, в хронической фазе инвазии [5].

Очевидно, что по клиническим проявлениям болезни, в частности генерализованного пародонтита, можно предположительно судить о наличии того или иного дефекта в системе иммунитета, однако наиболее достоверную информацию о состоянии иммунной системы можно получить при проведении детального иммунологического обследования больного. Иммунодиагностика при всех процессах имеет значение для изучения этиопатогенеза заболевания, прогнозирования обострения, для выбора метода лечения и оценки его эффективности [13]. В работах последних лет показано, что высокой информативностью при различных воспалительных процессах челюстно-лицевой области отличается оценка иммунного статуса, активности иммунокомпетентных клеток, осуществляющих основные защитные реакции [14, 15]. Особое внимание как объект исследования привлекает неспецифическая резистентность организма, которая первой реагирует при поступлении в организм антигенов как инфекционного, так и неинфекционного происхождения. По мнению ученых, наиболее верно и целесообразно начинать изучение механизмов защиты с фагоцитоза как наиболее ранней, срочной и эффективной неспецифической реакции организма [16], заключающейся в распознавании, активном захвате (поглощении), инактивации, разрушении микроорганизмов, поврежденных клеток и инородных частиц специализированными клетками – фагоцитами [17].

Целью изучения фагоцитарного процесса является анализ функциональных свойств фагоцитов, их способности выполнять все стадии фагоцитоза [18]. В значительной мере он осуществляется с участием нейтрофилов [19-21].

Нейтрофилы, обладая мощным цитотоксическим потенциалом, исключительной

реактивностью и высокой мобилизационной готовностью, выступают в первой линии эффекторных механизмов иммунологического гомеостаза [22].

На сегодняшний день, несмотря на интенсивное изучение влияния изменений функционального состояния иммунной системы в патогенезе ХГП, открытым остаётся вопрос об участии факторов фагоцитарного звена иммунитета в формировании данного стоматологического заболевания у лиц с паразитарными заболеваниями.

Целью настоящей работы явилось изучение фагоцитарной активности нейтрофилов крови как важного компонента врожденного иммунитета у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) I-II степени тяжести с паразитогами-энтеробиозом, токсокарозом, лямблиозом.

## Материал и методы

Иммунологические исследования были проведены у 62 пациента с хроническим генерализованным пародонтитом I ст. тяжести и 60 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II ст. тяжести, сочетающегося с энтеробиозом, у 60 пациентов с ХГП I ст. тяжести и 70 пациентов со II ст. тяжести, сочетающегося с токсокарозом, и 48 пациентов с ХГП I ст. тяжести 50 пациентов с ХГП II степени тяжести, сочетающегося с лямблиозом (основные группы).

Группу сравнения составили 60 пациентов с ХГП I ст. тяжести и 30 пациентов с 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» пациентов с ХГП выставлялся на основании совокупности эпидемиологического и клинического анамнезов, клинико-лабораторных показателей и результатов копрологического и иммуноферментного анализа.

Программа иммунологических исследований включала исследование фагоцитарной активности нейтрофилов крови.

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по их способности поглощать бактерии *S.aureus* (штамм 209). Для этого смешивали 1мл суспензии клеток ( $10^7$ ) и 1мл суспензии бактерий ( $10^9$ ) в растворе Хенкса. Смесь инкубировали 30мин при температуре  $37^\circ\text{C}$  при постоянном помешивании. По окончании процедуры на стеклах готовили мазки, которые окрашивали по Романовскому-Гимза. В препаратах подсчитывали 200 клеток, из них число клеток, которые фагоцитировали (ФИ) и число бактерий, которые поглощались одной клеткой (ФЧ).

Бактерицидную способность (БЦ) фагоцитов оценивали по методу S.Nielsen [23]. После 30-минутной инкубации лейкоцитов с *S.aureus* (1 мл лейкоцитов в концентрации  $10^7$  и 1 мл суспензии бактерий  $10^7$  в растворе Хенкса) непоглощенные бактерии отмывали центрифугированием при 1500 оборотов/мин на протяжении 10 мин. Число поглощенных, но

живых стафилококков определяли после высева лизата клеток по методу Гольда на чашки Петри с мясопептонным агаром. Лизис лейкоцитов проводили путем добавления 3-кратного объема воды.

Кислородзависимую активность фагоцитов изучали в спонтанном и индуцированном зимозаном НСТ-тесте [24].

Статистическая обработка материалов производилась с использованием методов математической статистики для анализа полученных данных [25]. 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 – T-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 [26, 27].

## Результаты и обсуждение

Изучение фагоцитарного звена иммунитета выявило снижение у пациентов с ХГП I и II степени тяжести с паразитогами и пациентов с ХГП без паразитозов поглотительной и биоцидной способности нейтрофилов периферической крови, по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1).

Таблица 1 – Фагоцитарная и биоцидная активность нейтрофилов периферической крови больных ХГП I-II степени в сочетании с паразитогами

Группы больных	Фагоцитарный индекс (ФИ), %	Фагоцитарное число (ФЧ)	БЦ (число бактерий, выживших после фагоцитоза), %
ХГП I ст. + энтеробиоз	57,1±5,5*	3,7±0,4**	13,0±1,4**
ХГП I ст. + токсокароз	59,8±5,7*	3,9±0,4*	12,9±1,4**
ХГП I ст. + лямблиоз	55,3±5,2*	3,5±0,4**	13,5±1,4**
ХГП I ст.	66,3±6,1	4,8±0,5	8,8±0,9
ХГП II ст. + энтеробиоз	51,8±5,3*	3,0±0,3**	17,1±1,8**
ХГП II ст. + токсокароз	54,3±5,6*	3,4±0,4**	16,9±1,8**
ХГП II ст. + лямблиоз	50,4±5,1*	2,7±0,3**	18,2±1,9**
ХГП II ст.	61,1±6,4*	4,4±0,4*	12,6±1,4*
Контрольная группа лиц	76,8±7,3	5,8±0,6	5,0±0,5

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между показателями больных ХГП и здоровыми лицами; \*\* –  $p < 0,05$  между показателями больных ХГП с паразитогами и больных ХГП без паразитозов.

При I степени тяжести ХГП у пациентов без паразитозов число клеток, участвовавших в фагоцитозе (ФИ), снижено на 13,7%, число микробов поглощенных одной клеткой (ФЧ), – на 17,3%, биоцидность на 76%. Как следует из полученных данных, ФЧ и ФИ у этой группы пациентов достоверно не отличались от значений нормы. У пациентов с ХГП II степени тяжести без паразитозов все три изученные показатели имели статистически достоверное отличие. ФИ был снижен по сравнению с нормой на 20,5%, ФЧ – на 24,2%, БЦ – 152%. У пациентов с ХГП, протекающем на фоне паразитарной инвазии, достоверные отличия от контрольной группы лиц наблюдались как при I степени заболевания, так при II степени тяжести заболевания. При I степени тяжести заболевания снижения ФИ у пациентов с паразитозами составляло 22,2-28,0%, ФЧ – 32,8-39,7%, БЦ – 158-170%, при II степени ФИ – 29,3-34,4%, ФЧ – 41,4-53,5 %, БЦ – 238-264%.

У пациентов с ХГП I и II степени тяжести с паразитозами достоверные различия по сравнению с пациентами с ХГП I и II степени тяжести без паразитозов соответственно касались числа поглощенных микробов одной клеткой (ФЧ) и биоцидной активности нейтрофилов (БЦ). Фагоцитарный индекс (ФИ) пациентов с ХГП I и II степени тяжести с паразитозами достоверно не отличался от такового пациентов с ХГП I и II степени тяжести соответственно без паразитозов.

Исследование активности нейтрофилов в продукции активных форм кислорода показало, что у пациентов с ХГП I и II степени тяжести с паразитозами и пациентов с ХГП I и II степени без паразитозов она достоверно

снижена по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2).

Обращает на себя внимание, что у пациентов с ХГП I и II степени тяжести с различными формами паразитозов снижен как индуцированный НСТ-тест, так и спонтанный НСТ-тест. У пациентов с ХГП I и II степени без паразитозов спонтанный НСТ-тест, напротив, повышен как по сравнению с лицами, страдающими паразитозами, так и контрольной группой лиц, что объясняется наличием у таких пациентов инфекционных агентов, вызывающих постоянную продукцию активных форм кислорода. У пациентов с ХГП I и II степени тяжести с паразитозами такой возбуждающий фактор (микробный) нейтрофилов также присутствует, однако повышения спонтанной продукции активных форм кислорода не происходит, по-видимому, из-за подавления метаболизма иммунокомпетентных клеток и их биоэнергетических ресурсов токсическими продуктами жизнедеятельности гельминтов и лямблий.

Одновременное снижение показателей спонтанного и индуцированного НСТ-тестов указывает на глубокое поражение бактерицидных систем фагоцитов.

Известно, что разрушение поглощенных микробов и вирусов фагоцитами происходит с привлечением кислород-зависимых механизмов, в результате действия на поглощенный объект надпероксидных анионов ( $O_2^-$ ), перекиси водорода ( $H_2O_2$ ), синглетного кислорода ( $1O_2$ ), гидроксильных радикалов (ОН), образование которых происходит в результате активации метаболических процессов в клетке. Снижение бактерицидной активности фагоци-

Таблица 2 – Показатели НСТ-теста больных ХГП I-II степени в сочетании с паразитозами

Группы больных	НСТ-тест сп., %	НСТ-тест инд., %	Индекс НСТ инд./НСТ сп.
ХГП I ст. + энтеробиоз	10,5±1,01**	23,1±2,17*	2,20±0,21**
ХГП I ст. + токсокароз	10,6±1,01**	23,6±2,17*	2,22±0,21**
ХГП I ст. + лямблиоз	10,1±1,01**	22,9±2,11*	2,26±0,21**
ХГП I ст.	14,6±1,12*	25,1±2,12*	1,71±1,56*
ХГП II ст. + энтеробиоз	9,0±0,93**	19,9±1,92*	2,21±0,20**
ХГП II ст. + токсокароз	9,1±0,93**	20,1±1,93*	2,33±0,22**
ХГП II ст. + лямблиоз	8,6±0,92**	18,3±1,86**	2,12±0,21**
ХГП II ст.	16,1±1,13*	23,7±2,11*	1,47±0,12*
Контрольная группа лиц	11,1±1,03	29,3±2,13	2,63±0,25

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между показателями больных ХГП и здоровыми лицами; \*\* –  $p < 0,05$  между показателями больных ХГП с паразитозами и больных ХГП без паразитозов.

тов способно приводить к выживанию бактерий, их размножению и хронизации воспалительного процесса.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что хронический генерализованный пародонтит I-II ст. тяжести у пациентов с паразитозами протекает на фоне снижения фагоцитарной и биоцидной активности нейтрофилов крови, ассоциированной со сниженной способностью клеток продуцировать активные формы кислорода.

Наблюдаемые расстройства в фагоцитарном звене являются важным фактором снижения общей иммунореактивности пациентов и благоприятным фоном для прогрессирования пародонтита.

### Литература

1. Романенко, И. Г. Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов развития / И. Г. Романенко, Д. Ю. Крючков // Крим. терапевт. журн. – 2011. – № 1. – С. 60–67.
2. Халафли, Х. Н. Особенности развития заболеваний пародонта у больных с кишечными паразитозами / Х. Н. Халафли // Пародонтология. – 2009. – № 3. – С. 21–24.
3. Ломова, О. Л. Особенности течения заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта у пациентов с хронической описторхозной инвазией / О. Л. Ломова, Г. И. Ронь // Проблемы стоматологии. – 2011. – № 2. – С. 24–26.
4. Савельева, Н. Н. Некоторые аспекты взаимосвязи между хроническим генерализованным пародонтитом, заболеваниями языка и паразитарной инвазией / Н. Н. Савельева // Эксперим. і клініч. медицина. – 2014. – № 4. – С. 204–212.
5. Бодня, Е. И. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней / Е. И. Бодня, И. П. Бодня // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 3. – С. 18–24.
6. Бессонов, А. С. Современное состояние и перспективы развития паразитологии в XXI веке / А. С. Бессонов // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1998. – № 2. – С. 3–7.
7. Астафьев, Б. А. Иммунопатологические проявления и осложнения гельминтозов / Б. А. Астафьев. – Москва : Медицина, 1987. – 124 с.
8. Бодня, Е. И. Адаптационная роль стрессорной реакции паразитарной этиологии у человека / Е. И. Бодня // Проблемы мед. науки та освіти. – 2000. – № 4. – С. 53–55.
9. Астафьев, Б. А. Достижения отечественной науки в изучении патогенеза гельминтозов / Б. А. Астафьев // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1998. – № 2. – С. 8–11.
10. Озерецковская, Н. Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинемия E: особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях / Н. Н. Озерецковская // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1997. – № 2. – С. 3–9.
11. Пішак, В. П. Сучасні аспекти імунопаразитології / В. П. Пішак, Ю. І. Бажора, Т. М. Бойчук // Буков. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 8–19.
12. Digestive parasitic diseases. A continuous current problem / E. Chaker [et al.] // Tunis. Med. – 1995 Jan. – Vol. 73, N 1. – P. 53–56.
13. Хаитов, Р. М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4–6.
14. Использование иммунологических показателей для оценки тяжести течения пародонтита и эффективности лечения / Н. Н. Бажанов [и др.] // Стоматология. – 1996. – Т. 75, № 1. – С. 15–18.
15. Максимовский, Ю. М. Особенности активационного состава иммунокомпетентных клеток крови пародонта при катаральном гингивите / Ю. М. Максимовский, Т. Д. Чиркова, М. А. Ульянова // Стоматология. – 2003. – Т. 82, № 5. – С. 20–22.
16. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – СПб. :Фолиант, 2000. – 926 с.
17. Висмонт, Ф. И. Воспаление (патофизиологические аспекты) : учеб.-метод. пособие / Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2006. – 36 с.
18. Скачкова, Н. К. Современное представление о фагоцитозе / Н. К. Скачкова // Лабораторна діагностика. – 2012. – № 3. – С. 58–64.
19. Ананенко, А. А. Биохимические механизмы реакции фагоцитоза в норме и при патологии у детей / А. А. Ананенко // Вопр. охраны материнства и детства. – 1983. – № 8. – С. 37–39.
20. Долгушин, И. И. Нейтрофилы и гомеостаз / И. И. Долгушин, О. В. Бухарин. – Екатеринбург : УрО РАН, 2001. – 283 с.
21. Клебанов, Г. И. Изменение активности супероксиддисмутазы в процессе стимуляции полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови / Г. И. Клебанов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – № 4. – С. 334–336.
22. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов при применении Immuniti Ur у собак с хронической гастроэнтеропатией / Г. М. Крюковская [и др.] // Journal of Small Animal Practice. – 2012. – № 2. – С. 44–45.
23. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of staphylococcus aureus in human neutrophil granulocytes / S. L. Nielsen [et al.] // APMIS. – 1995 Jun. – Vol. 103, N 6. – P. 460–468.
24. Виксман, М. Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия : метод. рек. / М. Е. Виксман, А. Н. Маянский. – Казань : Казан. НИИЭМ, 1979. – 11 с.
25. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика : учеб. пособие для вузов / В. Е.

Гмурман. – Москва : Высш. шк., 2003. – 479 с.  
 26. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.

27. Лакин, Г. Ф. Биометрия : учеб. пособие для студентов биол. специальностей вузов / Г. Ф. Лакин. – Москва : Высш. шк., 1990. – 352 с.

Поступила 19.04.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

## References

- Romanenko IG, Kryuchkov DYU. Generalizovannyi parodontit i metabolicheskii sindrom. Edinstvo patogeneticheskikh mekhanizmov razvitiia [Generalized periodontal disease and metabolic syndrome. Unity of pathogenetic mechanisms of development]. Krim Terapevt Zhurn. 2011;(1):60-7.
- Khalafli KhN. Osobennosti razvitiia zabolevanii parodonta u bol'nykh s kischechnymi parazitozami [Features of development of diseases of a parodont in patients with intestinal parasitic diseases]. Parodontologiya. 2009;(3):21-4.
- Lomova OL, Ron' GI. Osobennosti techeniia zabolevanii slizistoi obolochki polosti rta i parodonta u patsientov s khronicheskoi opistorkhoznoi invaziei [Features of a course of diseases of a mucosa of an oral cavity and a parodont at patients with a chronic opistorkhozny invasion]. Problemy Stomatologii. 2011;(2):24-6.
- Savelyeva NN. Nekotorye aspekty vzaimosvazi mezhdu khronicheskim generalizovannym parodontitom, zabolevaniiami iazyka i parazitarnoi invaziei [Some aspects of interrelation between a chronic generalized periodontal disease, diseases of tongue and a parasitogenic invasion]. Ekspirim Klinich Meditsina. 2014;(4):204-12.
- Bodnya EI, Bodnya IP. Kliniko-immunologicheskie aspekty parazitarnykh boleznei [Kliniko-immunologichesky aspects of parasitogenic illnesses]. Klinichna Immunologiya Alergologiya Infektologiya. 2007;(3):18-24.
- Bessonov AS. Sovremennoe sostoianie i perspektivy razvitiia parazitologii v KhKhI veke [The current state and the prospects of development of parasitology in the 21st century]. Med Parazitologiya Parazitar Bolezni. 1998;(2):3-7.
- Astafyev BA. Immunopatologicheskie proiavleniia i oslozhneniia gel'mintozov [Immunopathological implications and complications of helminthiasis]. Moscow, RF: Meditsina; 1987. 124 p.
- Bodnya EI. Adaptatsionnaia rol' stressornoj reaktsii parazitarnoi etiologii u cheloveka [An adaptic role of stressorny reaction of a parasitogenic etiology at the person]. Problemi Med Nauki ta Osviti. 2000;(4):53-5.
- Astafyev BA. Dostizheniia otechestvennoi nauki v izuchenii patogeneza gel'mintozov [Achievements of domestic science in studying of a pathogenesis of helminthiasis]. Med Parazitologiya Parazitar Bolezni. 1998;(2):8-11.
- Ozeretkovskaya NN. Eozinofiliia krovi i immunoglobulinemiia E: osobennosti reguliatsii pri gel'mintozakh i allergicheskikh bolezniakh [Eosinophilia of a blood and immunoglobulinemiya E: features of a regulation at helminthiasis and allergic illnesses]. Med Parazitologiya Parazitar Bolezni. 1997;(2):3-9.
- Pishak VP, Boychuk TM. Suchasni aspekti imunoparazitologii [Modern aspects Immuno Parasitology.]. Bukov Med Visnik. 2002;6(1):8-19.
- Chaker E, Bel Hadj S, Khaled S, Ben Moussa M, Ben Rachid MS. Digestive parasitic diseases. A continuous current problem. Tunis Med. 1995 Jan;73(1):53-6.
- Khaitov RM, Pinegin BV. Otsenka immunnogo statusa cheloveka v norme i pri patologii [Assessment of the immune status of the person is normal also at pathology]. Immunologiya. 2001;(4):4-6.
- Bazhanov NN, Ter-Azaturov GP, Kassin VYu, Ivanyushko TP, Arion VI, Simonova AV. Ispol'zovanie immunologicheskikh pokazatelei dlia otsenki tiazhesti techeniia parodontita i effektivnosti lecheniia [Use of immunologic indicators for assessment of gravity of a current of a periodontal disease and efficiency of treatment]. Stomatologiya. 1996;75(1):15-8.
- Maksimovskiy YuM, Chirkova TD, Ulyanova MA. Osobennosti aktivatsionnogo sostava immunokompetentnykh kletok krovi parodonta pri kataral'nom gingivite [Features of activation structure of immunocompetent blood cells of a parodont at a catarral ulitis]. Stomatologiya. 2003;82(5):20-2.
- Mazurin AV, Vorontsov IM. Propedeutika detskikh boleznei [Propedeutics of children's illnesses]. Saint-Petersburg, RF: Foliant; 2000. 926 p.
- Vismont FI. Vospalenie (patofiziologicheskie aspekty) [Inflammation (pathophysiological aspects)]: uchebmetod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2006. 36 p.
- Skachkova NK. Sovremennoe predstavlenie o fagotsitoze [Modern idea of phagocytosis]. Laboratorna Diagnostika. 2012;(3):58-64.
- Ananenko AA. Biokhimicheskie mekhanizmy reaktsii fagotsitoza v norme i pri patologii u detei [Biochemical mechanisms of reaction of phagocytosis are normal also at pathology at children]. Vopr Okhrany Materinstva Detstva. 1983;(8):37-9.
- Dolgushin II, Bukharin OV. Neitrofil'y i gomeostaz [Neutrophils and homeostasis]. Ekaterinburg, RF: UrO RAN; 2001. 283 p.
- Klebanov GI. Izmenenie aktivnosti superoksiddismutazy v protsesse stimulatsii polimorfnoi adernykh leukotsitov perifericheskoi krovi [Activity change superoxide dismutases in the course of stimulation of polymorphonuclear leucocytes of a peripheric blood]. Biul Ekspirim Biologii Meditsiny. 1990;(4):334-6.
- Kryukovskaya GM, Matveeva MV, Maryushina TO, Kryukovskiy RA. Izmenenie fagotsitarnoi aktivnosti neutrofilov pri primenenii Immuniti Up u sobak s khronicheskoi gastroenteropatiei [Change of phagocytal activity of neutrophils at use of Immuniti Up for dogs with a chronic gastroenteropathy]. JSAP. 2012;(2):44-5.
- Nielsen SL, Black FT, Storgaard M, Obel N. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of staphylococcus aureus in human neutrophil

- granulocytes. *APMIS*. 1995 Jun;103(6):460-8.
24. Viksman ME, Mayanskiy AN. Sposob otsenki funktsional'noi aktivnosti neitrofilov cheloveka po reaktsii vosstanovleniia nitrosinogo tetrazoliia [A way of assessment of functional activity of neutrophils of the person on reaction of restoration nitroblue a tetrazoliya]: metod rek. Kazan, RF: Kazan NIEM; 1979. 11 p.
25. Gmurman VE. Teoriia veroiatnostei i matematicheskaia statistika [Probability theory and mathematical statistics]: ucheb posobie dlia vuzov. Moscow, RF: Vyssh shk; 2003. 479 p.
26. Glants S. Mediko-biologicheskaia statistika [Medicobiological statistics]. Moscow, RF: Praktika; 1999. 459 p.
27. Lakin GF. Biometriia [Biometry]: ucheb posobie dlia studentov biol spetsial'nostei vuzov. Moscow, RF: Vyssh shk, 1990. 352 p.

Submitted 19.04.2016

Accepted 05.08.2016

**Сведения об авторах:**

Савельева Н.Н. – к.м.н., доцент кафедры стоматологии Харьковского национального медицинского университета, Украина.

**Information about authors:**

*Savelyeva N.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dentistry, Kharkov National Medical University, Ukraine.*

**Адрес для корреспонденции:** Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, Харьковский национальный медицинский университет. E-mail: saveleva\_nn@ukr.net – Савельева Наталья Николаевна.

**Correspondence address:** *Ukraine, 61022, Kharkov, 4 Lenin ave., Kharkov National Medical University, Chair of Dentistry. E-mail: saveleva\_nn@ukr.net – Savelyeva Natalya N.*

© МИХАЙЛОВА Н.И., МАРЦИНКЕВИЧ А.Ф., РЕМПЕЛЬ А.П., 2016

## **АВТОМАТИЗАЦИЯ ФОТОХРОНОМЕТРАЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТРУДОВОГО ПРОЦЕССА ПРОВИЗОРА-РЕЦЕПТАРА (ФАРМАЦЕВТА-РЕЦЕПТАРА) В АПТЕКЕ**

**МИХАЙЛОВА Н.И., МАРЦИНКЕВИЧ А.Ф., РЕМПЕЛЬ А.П.**

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 88-98.

## **AUTOMATION OF PHOTO TIME AND MOTION STUDIES OF THE PHARMACIST'S LABOUR PROCESS AT THE CHEMIST'S SHOP**

**MIKHAYLOVA N.I., MARTSINKEVICH A.F., REMPEL A.P.**

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):88-98.

---

### **Резюме.**

Цель настоящего исследования – разработать программное обеспечение для автоматизации фотохронометражных исследований трудового процесса провизора-рецептара и фармацевта-рецептара в аптеке. Для разработки программы использовалась интегрированная среда PureBasic 5.20 LTS.

В статье обоснована актуальность разработки и применения данного программного обеспечения. Приводится сравнительная характеристика имеющихся программ для фиксации операционных трудозатрат.

Начальным этапом разработки программы явилось составление схемы, отражающей последовательность действий провизора-рецептара и фармацевта-рецептара при реализации товаров из аптеки. Далее в соответствии с вышеназванной схемой, а также с учетом требований к содержанию труда фармацевтических работников, предъявляемых примерной должностной инструкцией, был определен алгоритм последовательности работы с проектируемым программным обеспечением. Также в статье рассматривается процесс работы с разработанной программой «Хронометр рабочей смены провизора-рецептара (фармацевта-рецептара)».

В результате работы с программой в ходе проведения исследования формируется и пополняется база данных в формате SQLite v3, которая содержит информацию об исследуемой организации, аптеке, специалисте, данные наблюдения, при наличии – комментарии исследователя. Предложенная программа доступна для работы в операционных системах Windows, Linux, MacOS.

*Ключевые слова:* фармацевтический работник, аптека, фотохронометраж, нормирование труда, автоматизация, программа.

### **Abstract.**

The purpose of this research was to design a software for the pharmacist's labour process time-study automation. For the development of this program IDE PureBasic 5.20 LTS was used.

The article substantiates the relevance of the development and use of this software. Comparative characteristic of the existing time-study programs is given.

The first stage of the program design was the preparation of the scheme, reflecting the sequence of pharmacists' actions during the process of dispensing medicines from the pharmacy. Further, in accordance with the above-mentioned scheme, as well as with an allowance for the demands on the labour content of the pharmacist's given in their job description, the algorithm of the work order with projected software was defined. The article also discusses the process of working with the elaborated program «Chronometer of a pharmacist's labour shift».

As a result of the work with the program a database in SQLite v3 format is being formed and supplemented, which contains the information about the studied organization, pharmacy and a specialist, the observation data,

the researcher's comments in their presence. The proposed program is available for Windows, Linux, MacOS operational systems.

*Key words: pharmacist, pharmacy, photo time-study, norm-fixing, automation, software.*

Общепринятым методом, используемым для нормирования труда персонала в различных отраслях экономики, является фотография и хронометраж рабочего времени, а также фотохронометражный метод исследований, который сочетает в себе оба вышеназванных метода [1, 2]. Фотография и хронометраж рабочего времени нашли свое применение и в здравоохранении для нормирования труда медицинских работников, в частности при разработке нормативов времени на выполнение отдельных операций в течение рабочего дня [3-6]. Чаще всего для этого разрабатываются карты (или листы) фотохронометражных наблюдений, замеры времени осуществляются при помощи секундомера и исчисляются в секундах или минутах.

Ранее нами был апробирован классический метод фотохронометражного исследования трудозатрат провизора-рецептара на базе УНПК «Аптека» [7]. В работе использовали разработанный нами наблюдательный лист и секундомер, полученные результаты оформлялись нами в виде сводной таблицы. Однако такой подход имел много существенных недостатков, а именно: высокая трудоемкость исследования, трудность фиксации быстро сменяющихся операций, выполняемых провизором-рецептаром, и занесения показаний секундомера в наблюдательный лист. Часто в процессе обслуживания одного посетителя выполняемые операции повторялись, что также осложняло процесс сбора достоверных данных о процедуре обслуживания посетителя.

Таким образом, актуальной является разработка и применение программного обеспечения (ПО), которое позволит автоматизировать процесс наблюдения за работой провизора-рецептара (фармацевта-рецептара).

Существует широкий спектр ПО для проведения исследований времени операционных трудозатрат, работающих на различных платформах, например:

– IGrafх – система взаимосвязанных приложений для анализа оптимизации и управления бизнес-процессами [8];

– StandardsPro – инструмент для созда-

ния, поддержания, извлечения, анализа стандартов времени для всех видов работ [9];

– UmtPlus – функционал данного ПО позволяет запрограммировать определенные измеряемые элементы, программа фиксирует время с точностью до 1/100-ой секунды, также имеет функцию проведения статистического анализа полученных данных [10];

– Time Motion Study – приложение для персонального компьютера на платформе Android, используется для анализа и последующей оптимизации производственного процесса, позволяет также сравнивать производительность сотрудников, инструментов или производственных методов, анализировать полученные данные, представленные в виде графиков [11];

– SimData – позволяет создавать различные единицы исследования (процессы, ресурсы, объекты), сбор данных можно проводить с использованием заранее определенной последовательности, создание и добавление процессов возможно по ходу проведения исследования [12];

– WorkStudy+ – программа для сбора данных о затратах времени, интегрируемая с Excel, подходит для исследований различного масштаба (до 1000 измерений), также для анализа процессов различной сложности [13].

Все рассмотренные ПО представляют собой развитые по функционалу программные комплексы, не лишённые ряда недостатков в контексте планируемого исследования, а именно:

1. В силу универсальности и недоступности для доработки ни одно из приложений не учитывает непосредственно специфику настоящего исследования.

2. Конечные данные требуют более сложной подготовки к обработке и доказательству выводов.

3. Все программы не имеют русифицированного интерфейса, что делает их применение менее комфортным для оператора, фиксация времени – только в режиме «реального времени», отсутствует функция паузы, что исключает осуществление исследования на основании материалов видеонаблюдения.

4. У всех программ отсутствуют образовательные или исследовательские лицензии, а пробный период недостаточно длителен для завершения исследования.

Целью настоящего исследования явилось проектирование и разработка ПО для автоматизации фотохронометражных исследований трудозатрат провизора-рецептара (фармацевта-рецептара), которое будет учитывать все специфические аспекты трудового процесса и обеспечит получение точных и подробных данных о затратах времени на обслуживание посетителей аптеки.

### Материал и методы

Объектом исследования являлась процедура фиксации последовательности и длительности операций, выполняемых в течение рабочей смены провизором-рецептаром, фармацевтом-рецептаром.

В работе использовали методы: логико-теоретические (анализ, синтез, аналогия), эмпирические (наблюдение, сравнение), компьютерного программирования. Разработка программы осуществлялась с использованием интегрированной среды PureBasic 5.20 LTS [14, 15].

В связи с тем, что значительную долю рабочего времени провизора-рецептара и фармацевта-рецептара занимает реализация населению лекарственных средств (ЛС), медицинских изделий (МИ), товаров аптечного ассортимента (ТАА), на первом этапе разработки программного комплекса нами была определена последовательность действий, выполняемых фармацевтическим работником. Для этого, в соответствии с требованиями к содержанию труда провизора-рецептара и фармацевта-рецептара [16], а также в соответствии с примерной должностной инструкцией для данных специалистов [17], была разработана схема, отражающая последовательность действий работника «первого стола» при обслуживании посетителей аптеки (рис. 1).

При проектировании ПО были приняты следующие положения:

- ПО обеспечивает фиксацию параметров обслуживания только одного работающего провизора (фармацевта);

- посетители, если не могут быть обслужены немедленно, должны быть поставлены в очередь;

- по окончании обслуживания одного посетителя, если в очереди за ним есть еще кто-либо, начнет обслуживаться следующий в списке;

- цикл обслуживания разбит на этапы таким образом, что временем окончания этапа считается время начала следующего в рамках цикла обслуживания одного посетителя, т.е. операции следуют друг за другом без промежутков.

Для отображения процедуры обслуживания посетителя были определены следующие основные логические элементы (в соответствии с моделью сущность-связь):

Операция – минимальная однородная единица деятельности, учитываемая в рамках исследования. Каждая операция характеризуется видом и временем начала, а также условиями осуществления, разделенными на несколько типов: зависящие от организации, сотрудника, конкретного акта обслуживания (например, обращение посетителя к провизору, поиск ЛС на местах хранения, таксировка рецепта и др.).

Вид обслуживания - категория, разделяющая совокупность однотипных наборов операций обслуживания, таких как: реализация безрецептурных ЛС, реализация ЛС по рецептам врача (в разрезе видов форм рецептурных бланков) и реализация МИ.

Посетитель – вид уникально-поименованных объектов, служащий для группировки операций, осуществляемых в рамках одного акта обслуживания. Определяется по идентификационному номеру, который присваивается при постановке посетителя в очередь.

Очередь посетителей – перечень посетителей в порядке поступления на обслуживание. В общем случае допускается выбытие посетителя без обслуживания и обслуживание не по порядку.

Провизор – вид уникально-поименованных объектов для группировки всех операций, выполненных одним и тем же сотрудником. Идентификация осуществляется по табельному номеру, выбор – по имени. Также фиксируются пол, возраст, стаж общий и непрерывный, квалификационная категория, уровень образования. Предусмотрена возможность добавления дополнительных характеристик провизора (фармацевта).

Аптека – вид уникально-поименован-

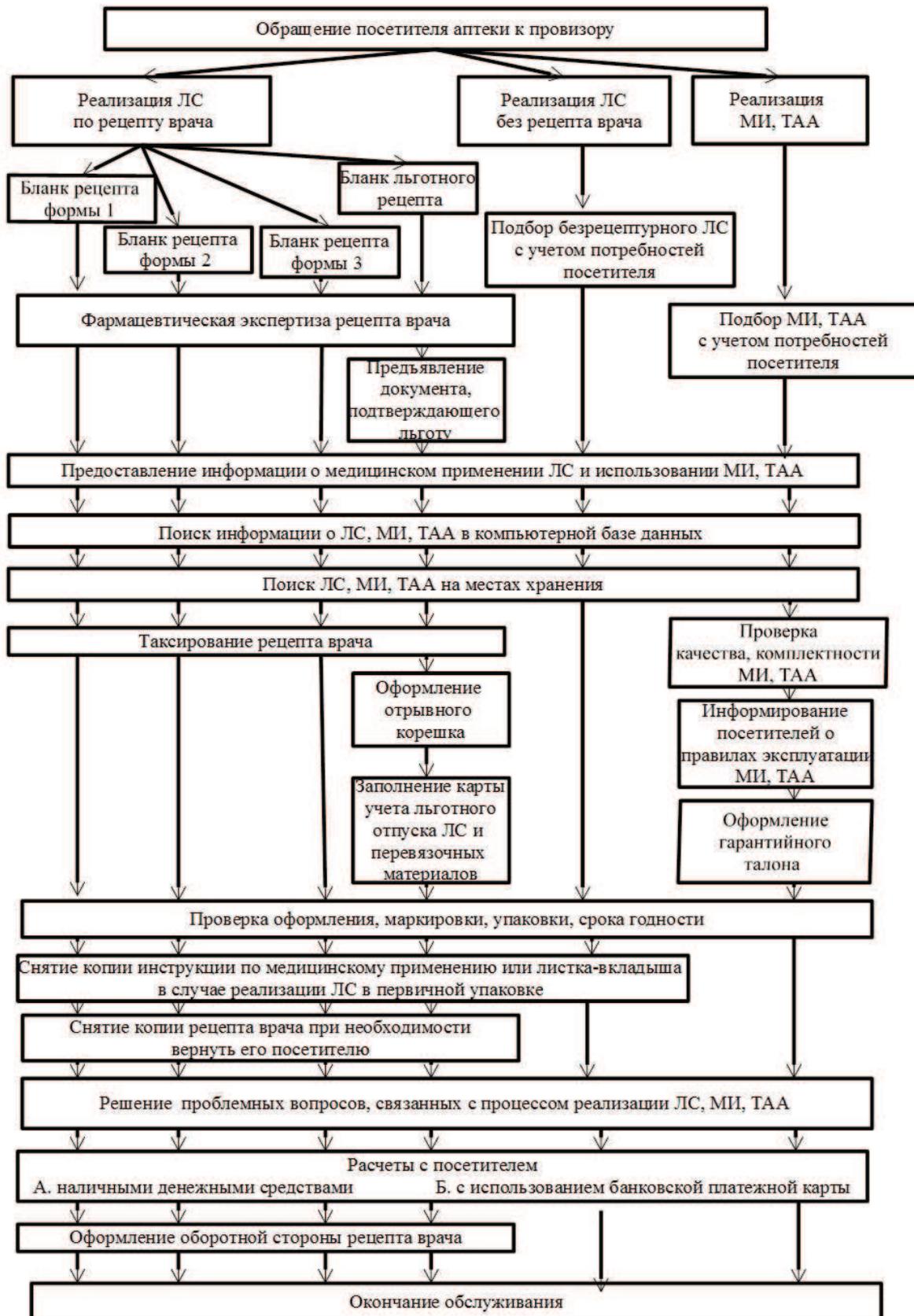


Рисунок 1 – Схема обслуживания посетителей в процессе реализации товаров из аптеки.

ных объектов для группировки всех операций, выполненных в одной аптеке. Фиксируются следующие характеристики аптеки: принадлежность к организации, номер аптеки, адрес, категория, описание аптеки.

Сеанс наблюдения – вид уникально-поименованных объектов для группировки всех операций, выполненных в рамках одного непрерывного отрезка времени. Связывает собой сущность-аптеку и сущность-провизор на конкретный промежуток времени.

Порядок работы с вышеобозначенными терминами сводится к следующей последовательности событий:

1. Регистрация/выбор аптеки.
2. Регистрация/выбор провизора.
3. Регистрация сеанса наблюдения.

4. Фиксация поступления требований (постановка в очередь, может быть пропущена в случае со свободным сотрудником).

5. Фиксация начала отдельных операций в ходе обслуживания.

6. Завершение сеанса наблюдения или завершение работы с приложением.

## Результаты и обсуждение

Разработанное ПО «Хронометр рабочей смены провизора-рецептара (фармацевта-рецептара)» представляет собой исполняемый файл `chronometer.exe`. Результаты проводимых замеров времени сохраняются в ту же папку, где располагается исполняемый файл, в виде базы данных `database.sqlite`. Файл попол-

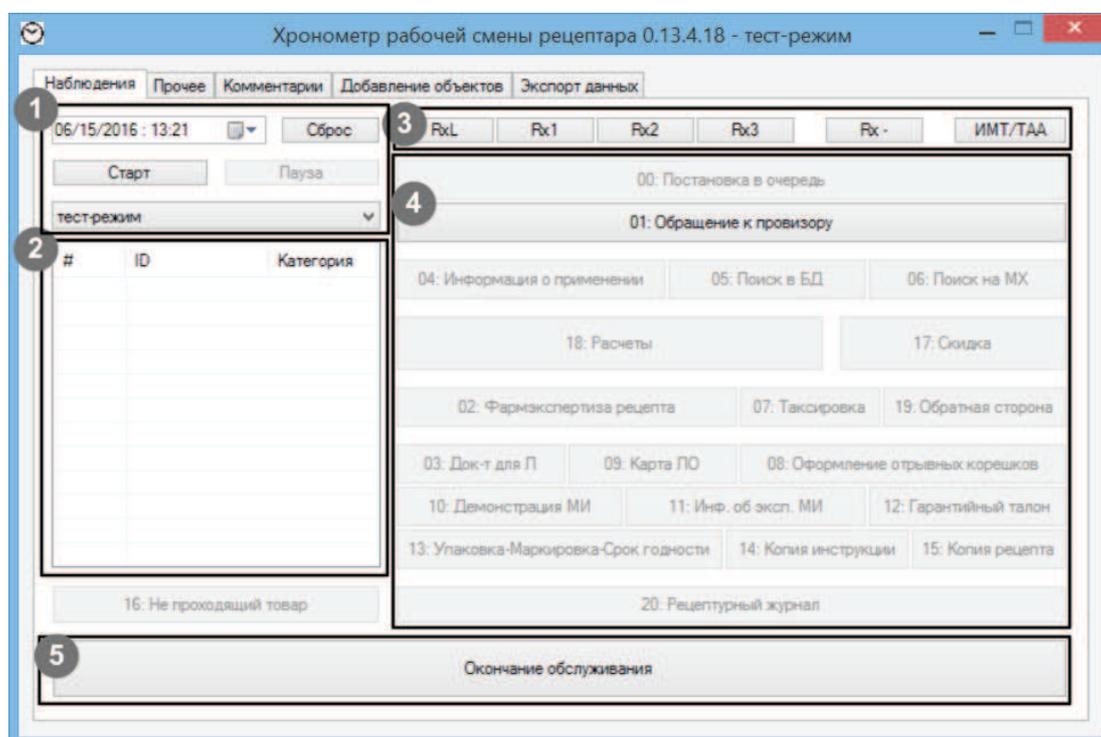


Рисунок 2 – Стартовое окно программы «Хронометр рабочей смены провизора-рецептара (фармацевта-рецептара)»: RxL – реализация лекарственных средств по рецепту врача для выписки лекарственных средств и перевязочных материалов на льготных условиях, в том числе бесплатно;

Rx1 – реализация лекарственных средств по рецепту врача, выписанному на бланке формы 1;

Rx2 – реализация лекарственных средств по рецепту врача, выписанному на бланке формы 2;

Rx3 – реализация лекарственных средств по рецепту врача, выписанному на бланке формы 3;

Rx- – реализация безрецептурных лекарственных средств; ИМТ/ ТАА – реализация медицинских изделий, товаров аптечного ассортимента; БД – база данных; МХ – места хранения; Л – льгота;

ЛО – реализация на льготных условиях и бесплатно; МИ – медицинские изделия;

1 – блок начала исследования (настройка времени и даты, выбор объекта исследования, кнопки старта и паузы); 2 – блок для отображения обслуживаемого посетителя (очереди посетителей);

3 – блок выбора вида обслуживания посетителей; 4 – блок исполняемых операций

в процессе обслуживания посетителей; 5 – завершение обслуживания посетителя.

няется в процессе работы автоматически, формируя единую базу данных исследования. На рисунке 2 представлено стартовое окно ПО, доступное после запуска.

Для работы в программе доступно несколько вкладок:

– Наблюдения (рис. 2) – основное рабочее окно для непосредственной фиксации времени, затрачиваемого провизором-рецептаром, фармацевтом-рецептаром на обслуживание посетителей, является стартовым.

– Прочее (рис. 3) – окно для фиксации времени, затрачиваемого на операции, не связанные с процессом реализации товаров из аптеки.

– Комментарии (рис. 4) – вкладка, содержащая окно для добавления текстовых заметок о специфических особенностях рабочего процесса, происходящих в конкретный момент времени.

– Добавление объектов (рис. 5) – вкладка, содержащая окно для добавления объектов исследования (организации, аптеки, провизора или фармацевта), информация о них сохраняется в базе данных и используется для дальнейшей обработки результатов.

– Экспорт данных – неактивная вкладка, непосредственно не используемая в процессе проведения исследования при помощи раз-

работанного ПО, предназначена для реализации функции сохранения данных, получаемых в ходе работы, в необходимом формате, совместимом с другими программами статистической обработки. Для настоящего исследования оптимальным был принят формат «CSV».

Первым этапом процедуры фиксации последовательности и длительности операций, выполняемых в течение рабочей смены провизором-рецептаром и фармацевтом-рецептаром, является создание в базе данных объекта исследования (организация, аптека, провизор-рецептар или фармацевт-рецептар). Начало работы невозможно без выполнения данной операции, система выдает предупреждающее сообщение о необходимости выбрать объект исследования.

Для создания нового объекта исследования и сохранения информации о нем используется вкладка «Добавление объектов» (рис. 5). Блок 1 данной вкладки содержит информацию об организации и аптеке, на базе которой осуществляется исследование. Блок 2 – информацию об исследуемом провизоре (фармацевте). Блок 3 – кнопка «Добавить объект», которая сохраняет введенную информацию в базе данных и делает созданный объект доступным для выбора во вкладке «Наблюдения». На рисун-

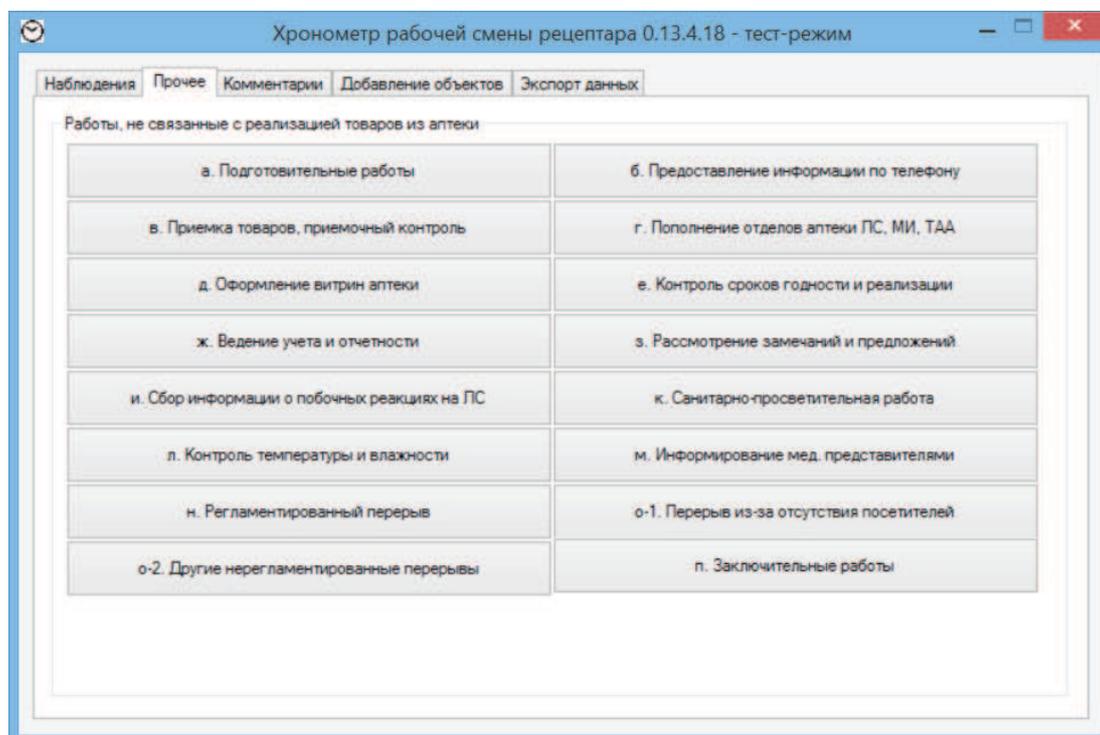


Рисунок 3 – Вкладка программы «Прочее».

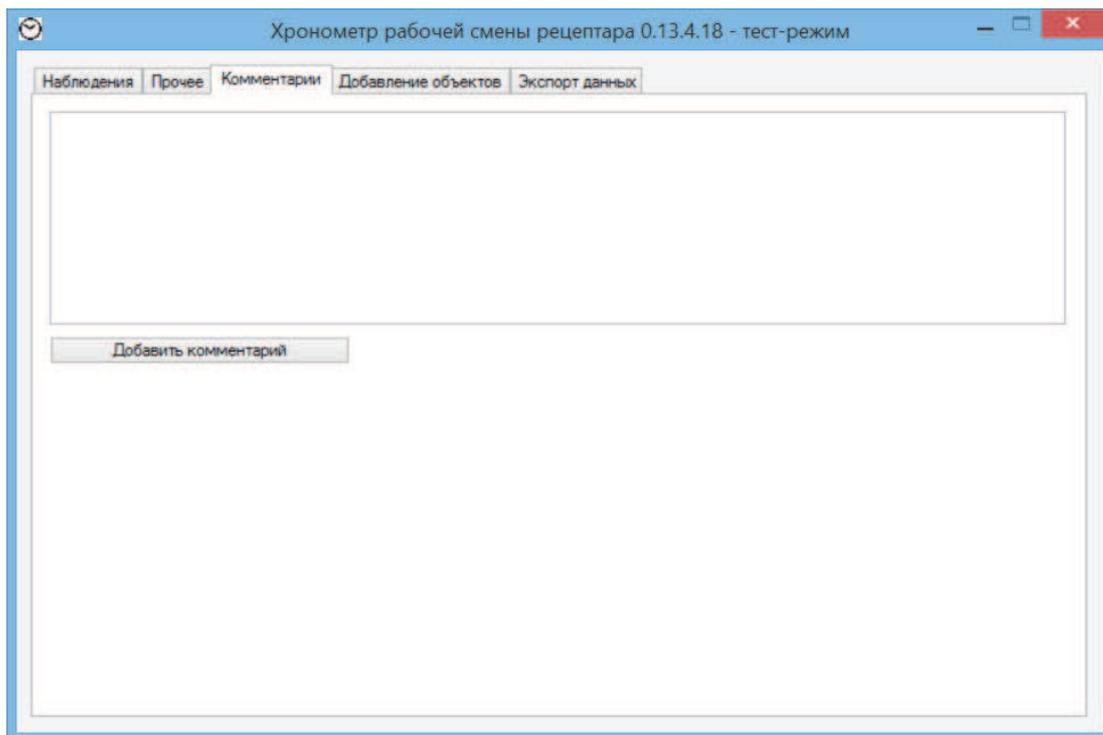


Рисунок 4 – Вкладка программы «Комментарии».

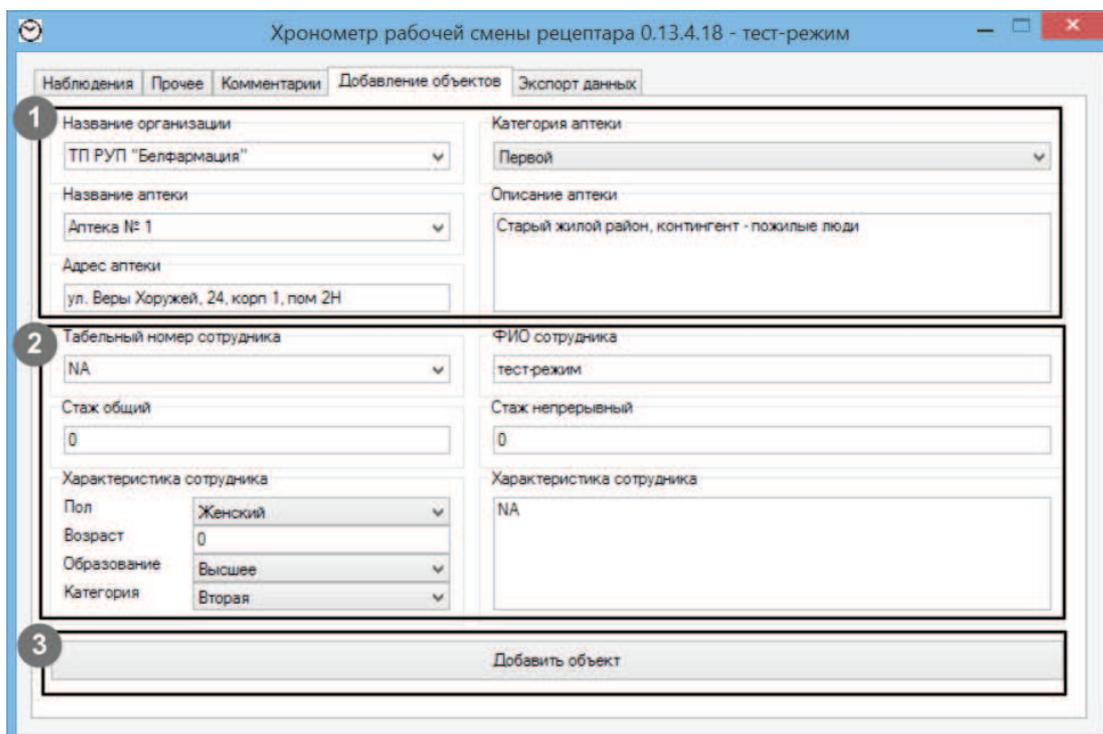


Рисунок 5 – Вкладка «Добавление объектов».

ке 5 отображен пример заполнения окна добавления объектов, все поля обязательны для заполнения, в случае отсутствия каких-либо данных текстового характера допускается отметка «NA».

После того, как объект исследования создан и сохранен в базе данных, затем выбран во вкладке «Наблюдения», можно начать замеры времени трудозатрат нажатием кнопки «Старт». Также функционал программы по-

зволяет настроить необходимые дату и время (актуально в случае проведения исследования с использованием записей камер видеонаблюдения), имеется кнопка «Пауза» для возможности приостановления исследования. При нажатии после нее кнопки «Старт» фиксация времени начнется с того момента, на котором была приостановлена.

Детальная фиксация операций, выполняемых в процессе обслуживания посетителя, осуществляется следующим образом.

Для отражения работы ПО был создан объект исследования – «тест-режим» (рис. 5). После того, как был выбран объект, нажата кнопка «Старт», программа активна, фиксирование времени запущено. Начало обслуживания посетителя аптеки (рис. 6) фиксируется нажатием кнопки «Обращение к провизору» (1). Если в очереди присутствуют несколько посетителей, нажатие кнопки «Постановка в очередь» (2) сохраняет их в список ожидающих обслуживания посетителей, что дает возможность проследить количество посетителей, вышедших из очереди до начала обслуживания. Список обслуживаемых посетителей размещается в левой части окна (3), где отмечается порядковый номер в очереди и идентификационный номер посетителя, который присваива-

ется программой автоматически и сохраняется в базу данных.

После обращения посетителя к провизору необходимо выбрать вид обслуживания. При этом, в зависимости от выбранного вида обслуживания будут доступны различные операционные процедуры в соответствии со схемой обслуживания посетителей в процессе реализации товаров из аптеки (рис. 2). Операции, выбранные для фиксации времени, будут отмечены в программе голубым цветом. Когда при обслуживании одного посетителя выполняемые операции повторяются, время выполнения операции фиксируется в базе данных повторным нажатием кнопки соответствующей операции, при этом голубая подсветка с кнопки снимается.

При нажатии кнопки «Расчеты» в появившемся окне необходимо выбрать, будет ли производиться оплата «с использованием наличных денежных средств». В случае ответа «Нет» программа сохранит в базе данных способ расчета «с использованием банковской платежной карты». По окончании обслуживания посетителя аптеки необходимо нажать клавишу «Окончание обслуживания». При этом текущий посетитель будет удален из очереди, начнется обслуживание следующего по-

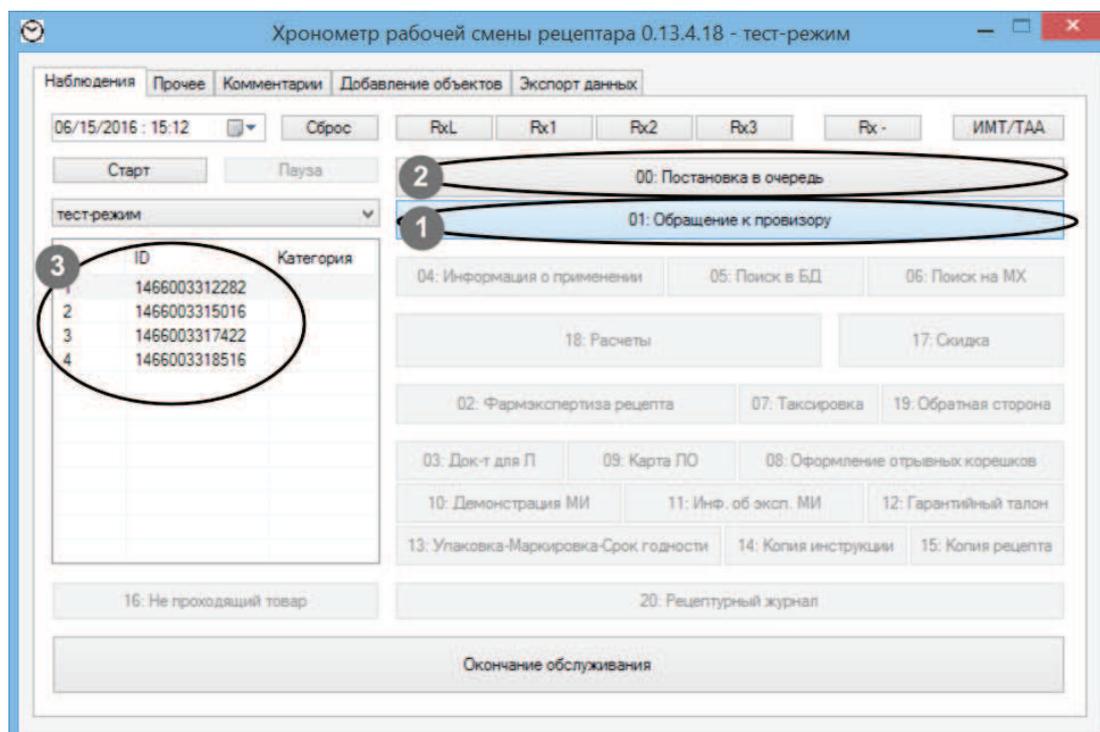


Рисунок 6 – Начало фиксации обслуживания посетителей аптеки с использованием ПО.

сетителя нажатием кнопки «Обращение к провизору».

Аналогично осуществляется фиксация времени выполнения операций, не связанных с реализацией товаров из аптеки с использованием вкладки «Прочее». Однако в этом случае для исследователя доступны сразу все возможные операции.

### Заключение

В результате работы с программой «Хронометр рабочей смены провизора-рецептара (фармацевта-рецептара)» формируется и пополняется база данных в формате SQLite v3. Данные представлены в следующем виде:

1. Таблица данных об исследуемых организациях, аптеках, провизорах и фармацевтах.
2. Таблица данных наблюдения.
3. Таблица с комментариями исследователя.

Сводная таблица, полученная объединением трех вышеназванных таблиц, и используемая для обработки и интерпретации результатов, имеет следующий вид:

- Категория посетителя.
- Виды обслуживания.
- Этап обслуживания.
- Дата и время посещения.
- Дата и время операции.
- Характеристика аптеки: организация, номер, категория, адрес, описание.
- Характеристика провизора: имя, табельный номер, пол, возраст, образование, категория, описание, непрерывный стаж, общий стаж.
- Длительность этапа обслуживания.

Структура хранения данных позволяет реконструировать захваченные ранее события и проводить их анализ с целью проверки выдвигаемых гипотез. Разработка ПО осуществлена посредством IDE PureBasic 5.20 LTS и подразумевает кроссплатформенную работу в основных семействах операционных систем (Windows, Linux, MacOS). Исходный код ПО является открытым, доступен для проверки и скачивания по ссылке <https://github.com/ariel32/NeuroShmeeg>.

Функционал предложенной программы прост для понимания и не требует специальной подготовки для работы с ним. Разработанное ПО может применяться в рамках

исследований структуры трудового процесса провизора-рецептара и фармацевта-рецептара для его оптимизации аптечными организациями, а также в других исследованиях трудовых затрат работников аптек.

### Литература

1. Генкин, Б. М. Организация, нормирование и оплата труда на промышленных предприятиях : учеб. для вузов / Б. М. Генкин. – Москва : Норма, 2003. – 400 с.
2. Адамчук, В. В. Экономика и социология труда / В. В. Адамчук, О. В. Ромашов, М. Е. Сорокина. – Москва : ЮНИТИ, 2000. – 407 с.
3. Манакина, Е. С. Нормирование труда как один из методов совершенствования кадровой политики муниципального учреждения здравоохранения / Е. С. Манакина, О. В. Медведева // *Educatio*. – 2015. – № 6(13)-2. – С. 116–118.
4. Изучение затрат рабочего времени сестринского персонала отделений высокотехнологичной медицинской помощи / А. В. Фомина [и др.] // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. – 2010. – № 1. – С. 103–107.
5. Тараканова, С. Ю. Результаты хронометражных наблюдений выполнения трудовых операций врачами-специалистами при проведении диспансеризации детей и подростков / С. Ю. Тараканова, А. В. Александрович, А. Н. Афанасьев // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2014. – Т. 16, № 12. – С. 68–69.
6. Каштальян, А. А. Теоретические аспекты нормирования труда в здравоохранении / А. А. Каштальян // *Вест. ВГМУ*. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 115–119.
7. Михайлова, Н. И. Фотохронометраж рабочего времени провизора-рецептара / Н. И. Михайлова, Б. Армедов // *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. 617–620.
8. Process Design & Optimization solution iGrafx [Electronic resource] // iGrafx. – Mode of access: <http://www.igrafx.com/solutions>. – Date of access: 11.04.2016.
9. StandardsPro : Work measurement software – StandardsPro overview [Electronic resource] // Maynard: International consulting, software and training. – Mode of access: <http://www.hbmaynard.com/softwareproducts/StandardsPro.asp>. – Date of access: 11.04.2016.
10. UmtPlus : Work measurement software ideal for time studies, lean manufacturing, work sampling, and self-work sampling [Electronic resource] // Rapid modeling corporation. – Mode of access: <http://www.rapidmodeling.com/work-measurement-software>. – Date of access: 11.04.2016.
11. Time Motion Study – Android apps on Google Play [Electronic resource] // Google Play. – Mode of access: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.nextw3.timemotionstudy&hl=en>. – Date of access: 11.04.2016.
12. SimData Time and Motion Studies Software [Electronic resource] // Create a soft – Process Improvement

- Solutions. – Mode of access: <http://www.createasoft.com/time-studies-software>. – Date of access: 11.04.2016.
13. WorkStudy+ : the complete portable solution for performing Time Studies and Sampling [Electronic resource] // Quetech Ltd. : time study, sampling and work measurement software for PDAs and handheld computers. – Mode of access: <http://www.quetech.com/>. – Date of access: 11.04.2016.
  14. PureBasic – native compiler, easy & optimizes BASIC programming language [Electronic resource] // Fantaisie Software. – Mode of access: <https://www.purebasic.com/index.php>. – Date of access: 10.04.2016.
  15. Высочанский, П. Основы языка PureBasic [Электронный ресурс] / П. Высочанский // Учитель программирования.ру : [сайт]. – Режим доступа: <http://uchitel-program.ru/osnovyi-yazyika-purebasic/>. – Дата доступа: 11.04.2016.
  16. Михайлова, Н. И. Анализ требований к содержанию труда провизора (фармацевта)-рецептара в аптеках Республики Беларусь / Н. И. Михайлова, Г. А. Хутина // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 71-й науч. сес. сотр. ун-та, 27-28 янв. 2016 г. – Витебск, 2016. – С. 382–384.
  17. Об утверждении выпуска 25 Единого квалификационного справочника должностей служащих и об отмене некоторых постановлений Министерства труда Республики Беларусь и Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь и их структурных элементов : постановление Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь от 18 июля 2012 г. № 80 [Электронный ресурс] // Kodeksy-by.com : [сайт]. – Режим доступа: [http://kodeksy-by.com/norm\\_akt/source-%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%B0%20%D0%A0%D0%91/typе-%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5/80-18.07.2012.htm](http://kodeksy-by.com/norm_akt/source-%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%B0%20%D0%A0%D0%91/typе-%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5/80-18.07.2012.htm). – Дата доступа: 12.08.2016.

*Поступила 17.06.2016 г.*

*Принята в печать 05.08.2016 г.*

## References

1. Genkin BM. Organizatsiia, normirovanie i oplata truda na promyshlennykh predpriatiiakh [The organization, rationing and compensation at the industrial enterprises]: ucheb dlia vuzov. Moscow, RF: Norma; 2003. 400 p.
2. Adamchuk VV, Romashov OV, Sorokina ME. Ekonomika i sotsiologiia truda [Economy and sociology of work]. Moscow, RF: IuNITI; 2000. 407 p.
3. Manakina ES, Medvedeva OV. Normirovanie truda kak odin iz metodov sovershenstvovaniia kadrovoi politiki munitsipal'nogo uchrezhdeniia zdravookhraneniia [Work rationing as one of methods of improvement of personnel policy of municipal authority of health care]. Educatio. 2015;(6(13)-2):116-8.
4. Fomina AV, Mezenova NI, Kicha DI, Belyavskiy AR. Izuchenie zatrat rabocheho vremeni sestriinskogo personala otdelenii vysokotekhnologichnoi meditsinskoi pomoshchi [Studying of expenses of operating time of nursing staff of units of a hi-tech medical care]. Ros Med-Biol Vestn im akad IP Pavlova. 2010;(1):103-7.
5. Tarakanova SYu, Alekhovich AV, Afanasyev AN. Rezul'taty khronometrazhnykh nabliudeniia vypolneniia trudovykh operatsii vrachami-spetsialistami pri provedenii dispanserizatsii detei i podrostkov [Results of time observations of performance of labor operations by specialists doctors when carrying out medical examination of children and teenagers]. Zdorov'e i Obrazovanie v XXI veke. 2014;16(12):68-9.
6. Kashtalyan AA. Teoreticheskie aspekty normirovaniia truda v zdravookhraneniia [Theoretical aspects of rationing of work in health care]. Vest VGMU. 2004;3(1):115-9.
7. Mikhaylova NI, Armedov B. Fotokhronometrzh rabocheho vremeni provizora-retseptara [Phototime-keeping of operating time of the pharmacist-retseptara]. 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. 617-20.
8. Process Design & Optimization solution iGrafx. Igrafox [Internet]. 2016 apr 11. [cited 2010 Mar 16]. Available from: <http://www.igrafx.com/solutions>.
9. StandardsPro: Work measurement software – StandardsPro overview. Maynard: International consulting, software and training [Internet]. 2016 apr 11 [cited 2010 Mar 16]. Available from: <http://www.hbmaynard.com/softwareproducts/StandardsPro.asp>.
10. UmtPlus: Work measurement software ideal for time studies, lean manufacturing, work sampling, and self-work sampling. Rapid modeling corporation [Internet]. 2016 apr 11 [cited 2010 Mar 16]. Available from: <http://www.rapidmodeling.com/work-measurement-software>.
11. Time Motion Study – Android apps on Google Play. Google Play [Internet]. 2016 apr 11 [cited 2010 Mar 16]. Available from: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.nextw3.timemotionstudy&hl=en>.
12. SimData Time and Motion Studies Software. Create a soft – Process Improvement Solutions [Internet]. 2016 apr 11 [cited 2010 Mar 16]. Available from: <http://www.createasoft.com/time-studies-software>.
13. WorkStudy+: the complete portable solution for performing Time Studies and Sampling. Quetech Ltd.: time study, sampling and work measurement software for PDAs and handheld computers [Internet]. 2016 apr 11 [cited 2010 Mar 16]. Available from: <http://www.quetech.com/>.
14. PureBasic – native compiler, easy & optimizes BASIC programming language. Fantaisie Software [Internet]. 2016 apr 11 [cited 2010 Mar 16]. Available from: <https://www.purebasic.com/index.php>.
15. Vysochanskiy P. Osnovy iazyka PureBasic [PureBasic tongue bases] [Elektronnyi resurs]. Uchitel' programirovaniia.ru: [sait]. Rezhim dostupa: <http://>

- uchitel-program.ru/osnovyi-yazyika-purebasic//. Data dostupa: 11.04.2016.
16. Mikhaylova NI, Khutkina GA. Analiz trebovaniy k sodержaniyu truda provizora (farmatsevt)-retseptara v aptekakh Respubliki Belarus' [The analysis of demands to the content of work of the pharmacist (druggist) - a receptor in drugstores of Republic of Belarus]. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 71-i nauch ses sotr un-ta, 27-28 ianv 2016 g. Vitebsk, RB; 2016. P. 382-4.
  17. Ob utverzhdenii vypuska 25 Edinogo kvalifikatsionnogo spravochnika dolzhnostei sluzhashchikh i ob otmene nekotorykh postanovlenii Ministerstva truda Respubliki Belarus' i Ministerstva truda i sotsial'noi zashchity Respubliki Belarus' i ikh strukturnykh elementov [About the adoption of release 25 Uniform qualification reference books of positions of employees and about cancellation of some resolutions of the Ministry of Labour of Republic of Belarus and the Ministry of Labour and Social Protection of Republic of Belarus and their structural elements]: postanovlenie Ministerstva truda i sotsial'noi zashchity Respubliki Belarus' ot 18 iiulia 2012 g. № 80 [Elektronnyi resurs]. Kodeksy-by.com: [sait]. Rezhim dostupa: [http://kodeksy-by.com/norm\\_akt/source-%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%B0%20%D0%A0%D0%91/tipe-%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5/80-18.07.2012.htm](http://kodeksy-by.com/norm_akt/source-%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D1%82%D1%80%D1%83%D0%B4%D0%B0%20%D0%A0%D0%91/tipe-%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5/80-18.07.2012.htm).

Submitted 17.06.2016

Accepted 05.08.2016

#### **Сведения об авторах:**

Михайлова Н.И. – аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Марцинкевич А.Ф. – ассистент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Ремпель А.П. – ассистент кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

#### **Information about authors:**

*Mikhaylova N.I. – postgraduate of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Martsinkevich A.F. – teacher of the Chair of General & Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Rempel A.P. – teacher of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК . E-mail: [n\\_mihaylova91@mail.ru](mailto:n_mihaylova91@mail.ru) – Михайлова Надежда Игоревна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: [n\\_mihaylova91@mail.ru](mailto:n_mihaylova91@mail.ru) – Mikhaylova Nadezhda I.

© ПЕТРИЦЕ Т.Л., ГЛУШАНКО В.С., КУГАЧ В.В., МАЛАХОВА П.С., 2016

## НЕТОЧНОСТИ И ОШИБКИ В РЕЦЕПТАХ ВРАЧА И ПУТИ ИХ СОКРАЩЕНИЯ

ПЕТРИЦЕ Т.Л., ГЛУШАНКО В.С., КУГАЧ В.В., МАЛАХОВА П.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 99-107.

## INACCURACIES AND ERRORS IN DOCTOR'S PRESCRIPTIONS AND THE WAYS OF THEIR REDUCTION

PETRISHCHE T.L., GLUSHANKO V.S., KUGACH V.V., MALAKHOVA P.S.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):99-107.

### Резюме.

Настоящая работа посвящена характеристике ошибок в рецептах врача и путям их предотвращения. Показано, что 44% рецептов, поступивших за февраль - май 2016 года в аптеку №32 г. Витебска и аптеку ВГМУ, были выписаны с ошибками и неточностями. В рецептах встречались неправильное указание срока действия рецепта, неразборчивый почерк врача, отсутствие даты выписки и способа медицинского применения ЛС, отсутствие штампа организации здравоохранения, неправильная дозировка лекарственного средства. Анкетированием 100 провизоров установлено, что практически ежедневно в аптеки поступают рецепты врача, в которых не указано время приёма ЛС (51% респондентов); отсутствует или неправильно указан срок действия рецепта (48%); наименование ЛС выписано неразборчивым почерком (46%). Примерно один раз в неделю в рецептах встречаются несоответствия количества доз ЛС (37%) и лекарственной формы (23%). 20% респондентов встречали в своей практике фальсифицированные рецепты. В аптеки поступали рецепты без штампа организации здравоохранения, указания данных врача и пациента и др. Из-за неточностей и ошибок в рецепте врача 93% респондентов приходилось отказывать посетителям в отпуске ЛС. 89% респондентов отметили, что это служило причиной конфликтов с посетителями аптеки. С целью сокращения количества неправильно выписанных рецептов респонденты предлагают ускорение внедрения электронного рецепта, компьютеризацию рабочего места врача и снижение его нагрузки, совершенствование информационной работы аптек.

*Ключевые слова:* рецепт, лекарственное средство, аптека, ошибки, неточности.

### Abstract.

The present work is dedicated to the characteristic of errors in doctor's prescriptions and the ways of their prevention. It has been shown that 44% of prescriptions, received at the chemist's shop №32 of the city of Vitebsk and the VSMU chemist's during the period from February to May 2016, were written out with errors and inaccuracies. The wrong indication of the prescription validity term, illegible handwriting of a doctor, absence of the date of its writing out and the way of medication use as well as the stamp of a public health institution, wrong medication dosage occurred in these prescriptions. Sometimes there were also no data concerning a doctor and a patient, etc. The survey of 100 pharmacists has demonstrated that practically every day chemist's shops receive doctor's prescriptions in which the time of medication intake is not indicated (51% of respondents); the prescription validity term either lacks or is indicated in a wrong way (48%); medication's name is put down in an illegible handwriting (46%). Approximately once a week incompatibility of the amount of medication doses (37%) and medication form (23%) occurs. 20% of respondents met in their practice forged prescriptions. Due to inaccuracies and errors in doctor's prescriptions 93% of respondents had to refuse to sell medications to their customers. 89% of respondents pointed out that this resulted in conflicts with chemist's shop visitors. To decrease the number of improperly

written out prescriptions respondents propose to precipitate the introduction of an electronic prescription into practice, computerization of doctor's working place and his/her load reduction, improvement of the pharmacies information processes.

*Key words: prescription, medication, pharmacy, errors, inaccuracies.*

Рецепт врача является важным медицинским документом. При его выписке врач обязан заполнять все предусмотренные в нем графы; разборчиво писать название лекарственного средства (ЛС), его лекарственную форму, дозировку и количество; указывать сроки действия рецепта; четко обозначать оттиски штампа и печатей организации здравоохранения или индивидуального предпринимателя; заверять его подписью и своей личной печатью [1].

Фармацевтические работники при реализации ЛС по рецептам врача осуществляют фармацевтическую экспертизу рецепта врача: проверяют его соответствие правилам выписывания, предусмотренным нормативными правовыми актами Республики Беларусь, и определяют возможность реализации или изготовления ЛС по этому рецепту [1, 2].

Правильность оформления рецепта является, прежде всего, отражением профессиональной культуры и уровня профессиональной компетентности врача. Неправильно выписанные рецепты врача вызывают затруднения в работе провизоров, провоцируют конфликты с посетителями, формируют негативный имидж работников здравоохранения и в конечном итоге отрицательно сказываются на качестве лекарственного обеспечения населения [3].

Проблема ошибок в рецептах является актуальной для различных стран мира.

По данным Массачусетского государственного совета по регистрации в фармации (Massachusetts State Board of Registration in Pharmacy), ежегодно в США выписываются 2,4 млн. рецептов, в которых содержатся ошибки [4]. Неправильно выписанные рецепты являются наиболее распространенными видами врачебных ошибок в Великобритании. Проблема ошибок в рецептах врачей существует во Франции, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Германии и других странах. По данным Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency – ЕМА), в Европе при оказании амбулаторной медицинской помощи частота ошибок на этапе выписки рецептов составляет 7,5% [5].

Проблема чрезвычайно актуальна в странах на постсоветском пространстве. Например, в Украине рост количества ошибок в рецептах врачи и провизоры связывают с ужесточением требований законодательства, касающегося реализации ЛС по рецептам врача [6]. В Российской Федерации наиболее распространенными ошибками в выписке рецептов являются отсутствие или неправильно заполненный код лечебного учреждения или код врача [7]. Часто медицинские работники неправильно пишут международное непатентованное наименование на латинском языке, неверно указывают компоненты комбинированного ЛС. Среди нарушений отмечают ошибочное указание дозировок и концентраций, назначение жидких лекарственных форм в граммах. Кроме того, нередко на рецептурном бланке врачи допускают сокращение имени (своего и пациента) [8].

Медицинскому работнику свойственно ошибаться в силу усталости, недостаточной сосредоточенности и компетентности [9]. В различных странах разрабатываются мероприятия, направленные на предупреждение и выявление ошибок в рецептах.

Наиболее действенным путем предупреждения ошибок в рецептах является перевод их в электронный вид. Система электронных рецептов позволяет существенно снизить ошибки назначения, выписывания и прочтения рецептов. При использовании электронных рецептов снимается проблема неразборчивого почерка, так как в электронном рецепте наименование лекарственного средства печатается [9, 10].

В настоящее время электронные рецепты внедрены в различных странах мира: США, Великобритании, Канаде, Швеции, Литве, Эстонии, Дании, Новой Зеландии, Австралии (где их внедрение позволило на 90% снизить количество процедурных ошибок при назначении ЛС); внедряются в Российской Федерации, Республике Беларусь и Казахстане [10, 11, 12].

Второе направление предупреждения ошибок в рецептах врача – разработка компьютерных программ поддержки фармако-терапии. Такие системы позволяют врачу

при назначении и провизору при реализации проверить правильность дозировки ЛС, их совместимость с другими ЛС, исключить нежелательные побочные реакции [13]. Так, стандартизированная информационная система, используемая в здравоохранении Южной Кореи, с помощью электронной личной медицинской карты пациента позволяет осуществлять постоянный контроль за постановкой диагноза, сохранением рентгеновских снимков, выпиской электронных рецептов [14].

Контроль за выписыванием рецептов на протяжении десяти лет осуществляется и в некоторых регионах Российской Федерации. Например, территориальным фондом обязательного медицинского страхования Кемеровской области проводится постоянный мониторинг ошибок в назначении, выписке и реализации ЛС гражданам в рамках дополнительного лекарственного обеспечения. Мониторинг охватывает не только ошибки в рецептах, но и записи в амбулаторных картах пациентов, наличие врачей в справочниках врачей, наличие страхового номера лицевого счета гражданина в системе обязательного пенсионного страхования и др. [7].

Отдельные ранее проведенные исследования свидетельствовали о том, что проблема ошибок в рецептах врача является актуальной и для Республики Беларусь.

Анализ «Журналов регистрации неправильно выписанных рецептов», поступивших в Бобруйскую центральную городскую аптеку и аптеки г. Витебска в 1996-1998 годах, показал наличие ошибок в оформлении рецептов, дозировке и названиях ЛС, их форме выпуска и способе применения [15]. В качестве мер, направленных на снижение ошибок в рецептах, авторами исследования предлагалось усилить информационную работу с врачами по вопросам поступления новых ЛС, организовать выставки ЛС на базе действовавших кабинетов фармацевтической информации, проводить обучающие семинары с медицинскими работниками [15].

Анкетированием фармацевтических работников Витебского РУП «Фармация» в 2009 году выявлено, что наиболее распространенными ошибками в рецептах являлись неверное указание дозировки лекарственного средства, наличие в рецепте неоговоренных исправлений, нечеткий оттиск печатей врача [16].

Цель настоящей работы – установить

наиболее типичные неточности и ошибки, выявляемые при фармацевтической экспертизе рецепта врача на современном этапе, и учесть мнение фармацевтических работников о перспективах их предупреждения.

## Материал и методы

В работе использовали методы контент-анализа, анкетирования, сравнения [17].

Проведена фармацевтическая экспертиза 633 рецептов, поступивших в аптеку УО «ВГМУ» и аптеку №31 г. Витебска Витебского РУП «Фармация» за период с 8.02.2016 г. по 14.05.2016 г., выписанных на бланках рецепта врача №1 и бланках льготного рецепта.

Проанкетировано 100 специалистов с высшим фармацевтическим образованием из различных регионов Республики Беларусь. Для исследования разработана анкета, состоящая из 11 вопросов. Первый блок вопросов касался характера и периодичности выявляемых при фармацевтической экспертизе рецептов врача неточностей и ошибок. Второй блок вопросов направлен на формулирование предложений по совершенствованию реализации лекарственных средств по рецепту врача и выявление подходов по уменьшению количества неправильно выписанных рецептов врача.

По занимаемым должностям респонденты распределились следующим образом: 43 провизора-рецептара (43%), 33 заведующих аптекой (33%), 10 заместителей заведующего аптекой (10%), 4 заведующих отделом (4%), 3 провизора-аналитика (3%), 2 провизора-технолога (2%), 1 провизор-информатор (1%), 1 инспектор-провизор (1%), 1 заведующий складом (1%), 1 провизор, занимающийся вопросами ценообразования (1%), 1 ведущий специалист по внешнеэкономической деятельности (1%). Предыдущая деятельность 15 опрошенных специалистов (15%) была связана с розничной реализацией ЛС по рецептам врача.

Результаты анкетирования и контент-анализа статистически обработаны с использованием Microsoft Office Excel 2013.

## Результаты и обсуждение

Проведенная фармацевтическая экспертиза 633 рецептов, поступивших в аптеку ВГМУ и аптеку №31 г. Витебска в период с

08.02.2016 г. по 14.05.2016 г., выписанных на бланках рецепта врача №1 и бланках льготного рецепта, показала, что 281 рецепт (44%) был выписан с ошибками и неточностями.

Большинство ошибок в рецептах связано с их оформлением. Отсутствие или неправильное указание срока действия рецепта отмечено в 247 рецептах (39%). Неразборчивый почерк врача встречался в 49 рецептах (7,8%); отсутствие даты выписки – в 29 рецептах (4,6%); отсутствие указания способа применения либо недопустимое указание «по схеме» – в 14 рецептах (2,2%). Отсутствовал оттиск штампа организации здравоохранения в 13 рецептах (2%); отсутствовали серия и номера рецепта в 13 рецептах (2%).

Реже встречались рецепты без указания возраста пациента (9 рецептов – 1,2%), печати и подписи врача (6 рецептов – 0,9%).

В аптеку поступило 7 рецептов (1,1% от их общего числа) с указанием дозировки таблеток дигоксина 0,25 г (таблетки дигоксина с такой дозировкой фармацевтическими предприятиями не производятся).

Сравнение полученных нами результатов с исследованием 1999 года [15] свидетельствует о том, что в настоящее время стало значительно меньше ошибок, связанных с неправильной дозировкой ЛС, которые могут привести к самым серьезным последствиям для пациента. Отсутствовали ошибки, связанные с превышением высших разовых и суточных доз ЛС и норм единовременной реализации психотропных лекарственных средств (такие ошибки в 1996-1998 годах составляли в зависимости от региона 19-40% от общего числа зарегистрированных ошибок).

Ряд проблем взаимодействия между организациями здравоохранения и аптеками снято благодаря упразднению печати «Для рецептов» – ранее отсутствие данной печати было самой распространенной ошибкой в оформлении рецептов врача [15].

В целом по Республике Беларусь в настоящее время спектр ошибок и неточностей значительно шире, чем в Витебском регионе, о чем свидетельствуют исследование, проведенное на базе четырех аптек г. Минска [18], и выполненное нами анкетирование провизоров аптек из всех регионов Республики Беларусь.

Анализ анкет фармацевтических работников показал, что среди рецептов, выписанных с нарушением требований законода-

тельства Республики Беларусь, преобладают рецепты с неразборчивым почерком врача, не позволяющим идентифицировать ЛС. 46% респондентов отметили, что такие рецепты поступают в аптеки практически ежедневно. 13% респондентов указывают на отсутствие в рецептах оттиска штампа организации здравоохранения. В рецептах не указан возраст пациента (15% респондентов сталкиваются с этим практически ежедневно, 26% как минимум один раз в месяц).

Провизоры также отметили, что ежемесячно в аптеку поступают рецепты без даты выписки рецепта (35% респондентов); без подписи и личной печати врача (30%). В рецептах для реализации ЛС на льготных условиях, в том числе бесплатно, не указано прописью количество выписанного ЛС (28% респондентов) или не обозначен вид оплаты (24% опрошенных).

42% респондентов сообщили, что с периодичностью примерно один раз в квартал встречаются рецепты, на которых отсутствуют фамилия, имя, отчество пациента и фамилия, имя, отчество врача. С той же периодичностью в бланках рецептов формы 2 и формы 3 на наркотические ЛС и психотропные вещества соответственно отсутствует номер медицинской карты амбулаторного пациента и его места жительства (41% респондентов). Иногда рецептурный бланк не соответствует группе ЛС, на что указывает 41% анкетированных (рис. 1, 2, 3).

Анкетированные отмечают, что в аптеку достаточно часто поступают рецепты, в которых неправильно указано количество ЛС на один прием или количество ЛС для реализации по одному рецепту. Например, медицинские работники выписывают количество доз ЛС, которое не соответствует количеству доз в упаковке производителя (больше или меньше, 37% респондентов). 22% респондентов указали на случаи, когда выписанной врачом дозировки ЛС не существует.

23% опрошиваемых встречались с несоответствием лекарственной формы и дозировки примерно 1 раз в неделю. 22% респондентов сталкивались с превышением норм единовременной реализации наркотических средств и психотропных веществ как минимум 1 раз в месяц. 18% провизоров с той же частотой встречались с рецептами, в которых ЛС было указано в лекарственной форме, в которой оно не выпускается.

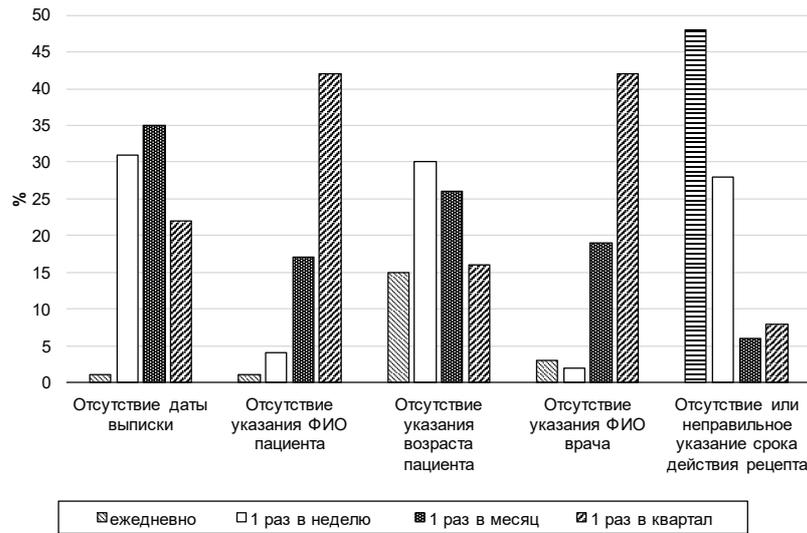


Рисунок 1 – Периодичность и характер неточностей и ошибок в рецептах врача (часть 1).

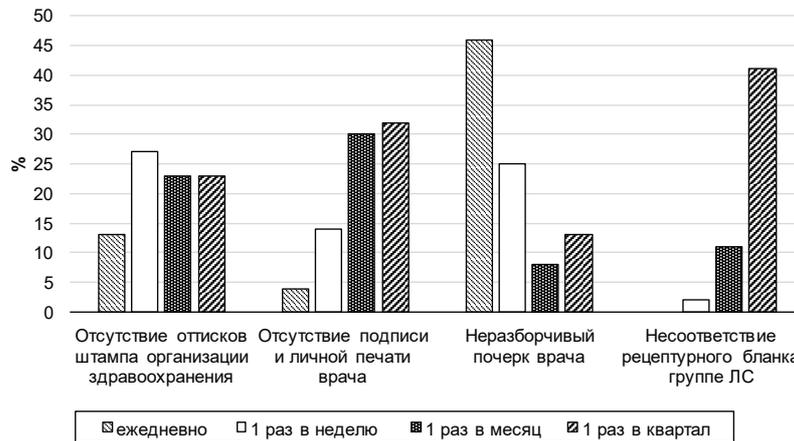


Рисунок 2 – Периодичность и характер неточностей и ошибок в рецептах врача (часть 2).



Рисунок 3 – Периодичность и характер неправильно выписанных льготных рецептов врача.

20% провизоров в своей работе сталкивались с фактами выявления фальсифицированных рецептов врача на наркотические и

психотропные ЛС (19% ежеквартально, 1% – ежемесячно). Один специалист указал, что встречался с поддельными рецептами на бланке формы 1.

В соответствии с инструкцией о порядке выписки рецепта врача [1] и письмом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.12.2015 года № 12-2-06/828-1363 [2] во всех вышеперечисленных случаях не допускается реализация ЛС из аптек. Рецепты врача, выписанные с нарушением требований законодательства Республики Беларусь о порядке выписки рецепта врача, регистрируются в журнале учета неправильно выписанных рецептов врача, погашаются штампом аптеки «Рецепт недействителен» и возвращаются гражданину с пояснениями, почему ЛС, наркотические средства или психотропное веще-

ство по такому рецепту врача не могут быть реализованы.

Информация о неправильно выписанных рецептах врача ежемесячно сообщается заведующим аптекой руководителям соответствующих организаций здравоохранения с приложением копий таких рецептов [1, 2].

Вместе с тем Министерство здравоохранения Республики Беларусь своим письмом от 14.12.2015 года № 12-2-06/828-1363 предлагает не рассматривать как неправильно выписанные рецепты с незначительными неточностями и погрешностями. Допускается реализация ЛС по рецептам врача в случае отсутствия подробного описания способа применения при условии обязательного приложения инструкции по медицинскому применению и (или) листка-вкладыша [2]. Респонденты отмечают, что такие рецепты поступают в аптеку практически ежедневно: не указано время приема ЛС (51% опрошенных); не обозначены особые способы приема (15% респондентов) или частота приема (10% анкетированных).

48% опрошенных провизоров отмечают практически ежедневное поступление в аптеку рецептов без указания срока их действия. Такие рецепты относятся к рецептам с незначительными неточностями, которые также допускают реализацию ЛС [4] (рис. 4, 5).

Анкетированные специалисты отмечают, что ошибки и неточности в рецептах врача вызывают затруднения в работе аптек. 93% респондентов в своей практике приходилось отказывать в отпуске ЛС из-за ошибок в рецепте

врача. 89% опрошенных подчеркнули, что это служило причиной конфликтов с посетителями аптеки.

По мнению респондентов, основными причинами неправильно выписанных рецептов являются невнимательность врачей (67%); недостаточно оперативная информированность врачей о правилах выписывания ЛС (55% респондентов) и о поступлении новых ЛС в аптечную сеть (50%).

3% опрошенных провизоров причину неправильно выписанных рецептов врача видят в том, что время на приём пациентов ограничено и врачи перегружены работой.

Для снижения частоты ошибок и неточностей в рецептах врача анкетированными провизорами предложено следующее:

1. Повсеместное ускорение внедрения электронных рецептов, которые исключили бы ошибки при реализации ЛС из аптек, связанные с трудностью чтения рецептов из-за неразборчивого почерка многих врачей.

2. Организация доступа врачей к справочной системе аптек города в режиме on-line для получения оперативной информации о названиях и дозировке ЛС.

3. Увеличение времени обслуживания одного пациента во время врачебного приема.

4. Совершенствование проводимой фармацевтическими работниками планомерной информационной работы с врачами о правилах выписывания рецептов, формах выпуска и дозировках ЛС, поступлении новых ЛС.

Таким образом, если в 1999 году анкети-



Рисунок 4 – Периодичность поступления рецептов врача, связанных с неточным указанием дозировки ЛС и лекарственной формы.

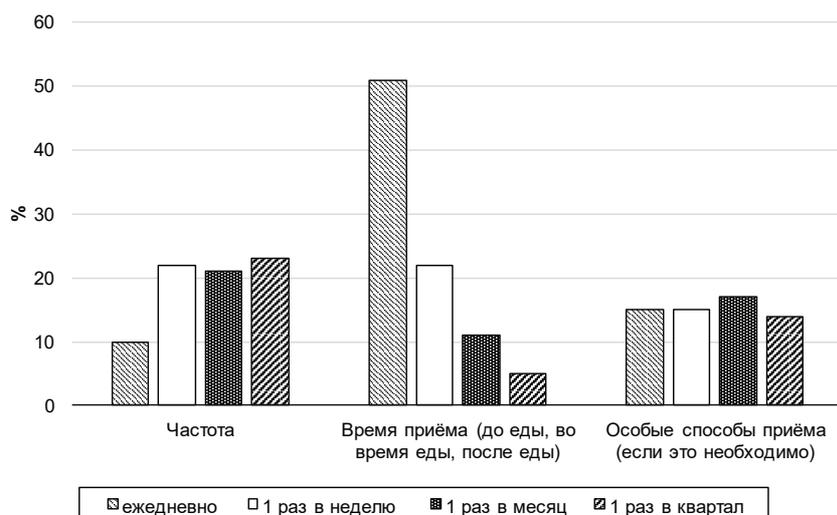


Рисунок 5 – Периодичность поступления рецептов врача без способа применения ЛС.

руемые провизоры главными факторами снижения ошибок в рецептах считали повышение эффективности взаимодействия врача и провизора и компетентности медицинских работников [15], то в настоящее время они понимают, что при постоянно возрастающем потоке информации и нагрузки на врача без современных информационных технологий избежать неточностей и ошибок в рецептах невозможно.

### Заключение

Исследованием установлено, что 44% рецептов, поступивших в аптеку №31 г. Витебска и аптеку ВГМУ за три месяца 2016 года, были выписаны с ошибками и неточностями. Среди ошибок преобладали неправильное указание срока действия рецепта, неразборчивый почерк врача, отсутствие даты выписки и способа медицинского применения ЛС. 1,1% составили рецепты с неправильной дозировкой лекарственного средства.

Анализ анкет фармацевтических работников показал, что практически ежедневно при фармацевтической экспертизе рецепта врача работники аптек сталкиваются с неправильно выписанными рецептами: не указано время приёма ЛС (51% анкетированных); отсутствует или неправильно указан срок действия рецепта (48% респондентов); неразборчивый почерк врача (46%).

Примерно один раз в неделю в аптеку поступают рецепты, в которых: количество указанных доз отличается от доз в упаковке производителя (37% респондентов); не соот-

ветствует лекарственная форма и дозировка ЛС (23%); у ЛС отсутствует дозировка, указанная в рецепте (22%).

Наиболее частыми причинами неправильно выписанных рецептов опрошенные провизоры считают невнимательность врача (67% респондентов), недостаточно оперативную информированность врачей о правилах выписывания ЛС (55%) и о поступлениях новых ЛС (50%).

С целью снижения количества неправильно выписанных рецептов анкетированные провизоры предлагают повсеместное внедрение электронного рецепта, снижение нагрузки на врача и компьютеризацию его рабочего места, совершенствование проводимой аптекой информационной работы с врачами.

### Литература

1. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 27 дек. 2006 г. № 120 (в ред. постановлений Минздрава от 31.10.2007 № 99, от 31.10.2008 № 181, от 28.02.2012 № 10, от 21.03.2014 № 17, от 09.09.2014 № 66, от 20.05.2015 № 73, от 04.02.2016 № 9) [Электронный ресурс] // Фармация : витеб. торгово-произв. респ. унитар. предприятие : [сайт]. – Режим доступа: <http://pharmacia.by/ru/documentatoin.html>. – Дата доступа: 09.09.2016.
2. О применении отдельных положений и норм законодательства об обращении лекарственных средств : письмо М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 14.12.2015 г. № 12-2-06/828-1363.
3. Кевра, М. К. Рецепт врача: вчера, сегодня, завтра / М. К. Кевра // Здравоохранение. – 2013. – № 3. – С. 37–45.
4. Перов, С. «Врачебная ошибка» вне закона... [Электронный ресурс] / С. Перов // Право.ru : [сайт]. – Режим

доступа: <http://www.pravo.ru/review/view/14897>. – Дата доступа: 26.07.2016.

5. Ошибки применения лекарственных препаратов: современное состояние проблемы / А. К. Кузьмина [и др.] // Лечеб. дело. – 2015. – № 3. – С. 17–27.
6. Фалько, О. Строго по рецепту: кому помогут новые правила? [Электронный ресурс] / О. Фалько // Pharmanet.ua : [сайт]. – Режим доступа: <http://pharma.net.ua/publications/articles/13620-strogo-po-receptu-komu-pomogut-novye-pravila>. – Дата доступа: 26.07.2016.
7. Методические рекомендации по исправлению ошибок в назначении, выписке и отпуске лекарственных средств, выявленных по результатам медико-экономического контроля за назначением и обеспечением лекарственных средств отдельных категорий граждан [Электронный ресурс] // Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Кемеровской области : [сайт]. – Режим доступа: <http://site.kemoms.ru/default.aspx?id=1046>. – Дата доступа: 29.07.2016.
8. Работники аптек жалуются, что врачи неправильно выписывают рецепты [Электронный ресурс] // Доктор Питер : петербург. сайт о здоровье. – Режим доступа: <http://doctorpiter.ru/articles/8577/>. – Дата доступа: 29.07.2016.
9. Электронный рецепт: как это работает [Электронный ресурс] // Катренстиль : [сайт]. – Режим доступа: [http://www.katrenstyle.ru/articles/journal/goods\\_sales/elektronnyy\\_retsept\\_kak\\_eto\\_rabotaet](http://www.katrenstyle.ru/articles/journal/goods_sales/elektronnyy_retsept_kak_eto_rabotaet). – Дата доступа: 26.07.2016.
10. Новые формы лекарственного обслуживания пациентов [Электронный ресурс] / С. Г. Троица [и др.] // Геронтология. – 2014. – № 2. – Режим доступа: <http://gerontology.esrae.ru/ru/6-75>. – Дата доступа:

01.08.2016.

11. Кугач, В. В. Лекарственное обеспечение населения Австралии / В. В. Кугач // Рецепт. – 2013. – № 1. – С. 16–23.
12. Зверко, И. Е. Общая характеристика пилотного проекта «Разработка и внедрение технологии обращения «Электронного рецепта» / И. Е. Зверко // Вестн. фармации. – 2015. – № 4. – С. 18–21.
13. Кугач, В. В. Возможности использования компьютерных информационных систем при реализации лекарственных средств из аптек / В. В. Кугач, Е. Н. Тарасова // Вестн. фармации. – 2007. – № 2. – С. 33–39.
14. Кугач, В. В. Отдельные аспекты южно-корейской медицины и фармации / В. В. Кугач // Рецепт. – 2013. – № 3. – С. 30–39.
15. Хоронько, А. Т. Ошибки, допущенные медицинскими работниками при выписывании рецептов для амбулаторных больных / А. Т. Хоронько, О. В. Альховик, О. И. Романович // Вестн. фармации. – 1999. – № 1/2. – С. 77–79.
16. О повышении качества фармацевтической помощи / В. В. Кугач [и др.] // Вестн. фармации. – 2009. – № 1. – С. 5–12.
17. Санжаревский, И. И. История, методология и техника исследования проблем общества и личности в социологии [Электронный ресурс] / И. И. Санжаревский. – Изд. 4-е, испр. и доп. – Тамбов, 2012 // Политическая наука : электрон. хрестоматия. – Режим доступа: [http://www.read.virmk.ru/s/SANZ\\_SOC/g-0353.htm](http://www.read.virmk.ru/s/SANZ_SOC/g-0353.htm). – Дата доступа: 26.07.2016.
18. Гончарова, А. Врачебные ошибки на бумаге [Электронный ресурс] / А. Гончарова // Московские аптеки : фармацевт. газета. – 2016. – 17 мая. – Режим доступа: <http://mosapteki.ru/material/vrachebnye-oshibki-na-bumage-6934>. – Дата доступа: 29.07.2016.

*Поступила 01.06.2016 г.*

*Принята в печать 05.08.2016 г.*

## References

1. Ob utverzhdenii Nadlezhashchei aptechnoi praktiki [About the adoption of Appropriate pharmaceutical practice]: postanovlenie Ministerstva zdravookhraneniia Resp. Belarus' ot 27 dek. 2006 g. № 120 (v red. postanovlenii Minzdrava ot 31.10.2007 № 99, ot 31.10.2008 № 181, ot 28.02.2012 № 10, ot 21.03.2014 № 17, ot 09.09.2014 № 66, ot 20.05.2015 № 73, ot 04.02.2016 № 9) [Elektronnyi resurs]. Farmatsiia: viteb torgovo-proizv resp unitar predpriiatie: [sait]. Rezhim dostupa: <http://pharmacia.by/ru/documentatoin.html>. Data dostupa: 09.09.2016.
2. O primeneniі ot del'nykh polo zhenii i norm zakonodatel'stva ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv [About use of separate provisions and standards of the legislation on drug circulation]: pis'mo M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 14.12.2015 g. № 12-2-06/828-1363.
3. Kevra MK. Retsept vracha: vchera, segodnia, zavtra [Prescription of the doctor: yesterday, today, tomorrow]. Zdravookhranenie. 2013;(3):37-45.
4. Perov S. «Vrachebnaia oshibka» vne zakona... [«Medical error» beyond the law...]. Pravo.ru: [sait]. Rezhim dostupa: <http://www.pravo.ru/review/view/14897>. Data dostupa: 26.07.2016.

5. Kuzmina AK, Asetskaya IL, Zyryanov SK, Polivanov VA. Oshibki primeneniia lekarstvennykh preparatov: sovremennoe sostoianie problemy [Errors of use of medicinal preparations: current state of a problem]. Lecheb Delo. 2015;(3):17-27.
6. Falko O. Strogo po retseptu: komu pomogut novye pravila? [Strictly according to the prescription: who will be helped by new rules?] [Elektronnyi resurs]. Pharmanet.ua: [sait]. Rezhim dostupa: <http://pharma.net.ua/publications/articles/13620-strogo-po-receptu-komu-pomogut-novye-pravila>. Data dostupa: 26.07.2016.
7. Metodicheskie rekomendatsii po ispravleniiu oshibok v naznachenii, vypiske i otpuske lekarstvennykh sredstv, vyjavlennykh po rezul'tatam mediko-ekonomicheskogo kontroliia za naznacheniem i obespecheniem lekarstvennykh sredstv ot del'nykh kategorii grazhdan [Methodical references on correcting of mistakes in appointment, an extract and a holiday of the medicines taped by results of medico-economic control of appointment and providing medicines of separate categories of citizens] [Elektronnyi resurs]. Territorial'nyi fond obiazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniia Kemerovskoi oblasti: [sait]. Rezhim dostupa: <http://site.kemoms.ru/default.aspx?id=1046>. Data dostupa: 29.07.2016.
8. Rabotniki aptek zhaluiutsia, chto vrachi nepravil'no

- vypisyvaiut retsepty [Workers of drugstores complain that doctors incorrectly write out prescriptions] [Elektronnyi resurs]. Doktor Piter: peterburg sait o zdorov'e. Rezhim dostupa: <http://doctorpiter.ru/articles/8577/>. Data dostupa: 29.07.2016.
9. Elektronnyi retsept: kak eto rabotaet [Electron prescription: as it works] [Elektronnyi resurs]. Katrenstil': [sait]. Rezhim dostupa: [http://www.katrenstyle.ru/articles/journal/goods\\_sales/elektronnyiy\\_retsept\\_kak\\_eto\\_rabotaet](http://www.katrenstyle.ru/articles/journal/goods_sales/elektronnyiy_retsept_kak_eto_rabotaet). Data dostupa: 26.07.2016.
  10. Troina SG, Kugach VV, Petrishche TL, Goncharova PV. Novye formy lekarstvennogo obsluzhivaniia patsientov [New forms of medicinal service of patients] [Elektronnyi resurs]. Gerontologiya. 2014;(2). Rezhim dostupa: <http://gerontology.esrae.ru/ru/6-75>. Data dostupa: 01.08.2016.
  11. Kugach VV. Lekarstvennoe obespechenie naseleniia Avstralii [Provision of medicines of the population of Australia]. Retsept. 2013;(1):16-23.
  12. Zverko IE. Obshchaia kharakteristika pilotnogo proekta «Razrabotka i vnedrenie tekhnologii obrashcheniia «Elektronnogo retsepta» [General characteristic of the pilot project «Development and deployment of technology of the address «Of the electron prescription». Vestn Farmatsii. 2015;(4):18-21.
  13. Kugach VV, Tarasova EN. Vozmozhnosti ispol'zovaniia komp'iuternykh informatsionnykh sistem pri realizatsii lekarstvennykh sredstv iz aptek [Possibilities of use of computer information systems at realization of medicines from drugstores]. Vestn Farmatsii. 2007;(2):33-39.
  14. Kugach VV. Otdel'nye aspekty iuzhno-koreiskoi meditsiny i farmatsii [Separate aspects of South Korean medicine and pharmaceuticals]. Retsept. 2013;(3):30-9.
  15. Khoronko AT, Alkhovik OV, Romanovich OI. Oshibki, dopushchennye meditsinskimi rabotnikami pri vypisyvanii retseptov dlia ambulatornykh bol'nykh [The mistakes made by health workers at a discharging of prescriptions for ambulatories]. Vestn Farmatsii. 1999;(1-2):77-9.
  16. Kugach VV, Ignatyeva EV, Dorofeeva TA, Prokhorova IV, Fidelman FI, Ignatovich NM, Voronetskaya IP, Pakhomov VV. O povyshenii kachestva farmatsevticheskoi pomoshchi [About improvement of quality of the pharmaceutical help]. Vestn Farmatsii. 2009;(1):5-12.
  17. Sanzharevskiy II. Istoriia, metodologiya i tekhnika issledovaniia problem obshchestva i lichnosti v sotsiologii [History, methodology and technique of a research of problems of society and the person in sociology] [Elektronnyi resurs]. Izd 4-e ispr i dop. Tambov; 2012. Politicheskaya nauka: elektron khrestomatia. Rezhim dostupa: [http://www.read.virmk.ru/s/SANZ\\_SOC/g-0353.htm](http://www.read.virmk.ru/s/SANZ_SOC/g-0353.htm). Data dostupa: 26.07.2016.
  18. Goncharova A. Vrachebnye oshibki na bumage [Medical errors on paper] [Elektronnyi resurs]. Moskovskie apteki: farmatsevt gazeta. 2016. 17 mai. Rezhim dostupa: <http://mosapteki.ru/material/vrachebnye-oshibki-na-bumage-6934>. Data dostupa: 29.07.2016.

Submitted 01.06.2016

Accepted 05.08.2016

**Сведения об авторах:**

Петрище Т.Л. – старший преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
 Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
 Кугач В.В. – к.ф.н., доцент кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
 Малахова П.С. – провизор-интерн.

**Information about authors:**

*Petrishche T.L. – senior teacher of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*  
*Glushanko V.S. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Public Health & Health Service, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*  
*Kugach V.V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*  
*Malakhova P.S. – pharmacist – intern.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. E-mail: [petrishche.tanya@tut.by](mailto:petrishche.tanya@tut.by) – Петрище Татьяна Леонидовна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: [petrishche.tanya@tut.by](mailto:petrishche.tanya@tut.by) – Petrishche Tatyana L.

© МЯДЕЛЕЦ М.О., 2016

## ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ПЕРИОРАЛЬНЫЙ ДЕРМАТИТ

МЯДЕЛЕЦ М.О.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 108-115.

## GRANULOMATOUS PERIORAL DERMATITIS

MYADELETS M.O.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):108-115.

---

### Резюме.

В статье представлен клинический случай редкой для наших широт гранулематозной разновидности периорального дерматита, синонимами которой являются лицевая сыпь афро-карибских детей, гранулематозный периорифициальный дерматит. Данная разновидность периорального дерматита чаще всего наблюдается у детей в препубертатном возрасте.

Рассматривается важность проведения диагностической биопсии с последующим микроскопическим исследованием биоптатов морфологических элементов сыпи при периоральном дерматите и других розацеаподобных дерматозах, что в большинстве случаев не проводится в связи с локализацией высыпаний на коже лица, образованием послеоперационных рубцов, создающих косметические дефекты. На основании проведенного гистологического исследования сделано заключение: наличие множественных гранулем характерного клеточного состава, не имеющих выраженной соединительнотканной капсулы, отсутствие казеозного и наличие фибриноидного некроза, а также отсутствие выраженного лимфоидного ободка свидетельствует о гранулематозном периоральном дерматите.

*Ключевые слова:* гранулематозный периоральный дерматит, гранулёма.

### Abstract.

A clinical case of a rare for our latitudes granulomatous variety of perioral dermatitis, the synonyms of which are facial rash of the Afro-Caribbean children and granulomatous periorificial dermatitis is presented in the given article. This kind of perioral dermatitis is most often observed in children of the prepubertal age.

The importance of carrying out diagnostic biopsies with the subsequent microscopy of biopsy material of morphological elements of the rash in case of perioral dermatitis and other rosacea-like dermatoses is discussed, which in the majority of cases is not conducted because of the facial localization of rashes and formation of postoperative scars producing cosmetic defects. The conclusion made on the basis of the histological research is as follows: the presence of multiple granulomas of the characteristic cellular structure without any clearly expressed connective tissue capsule, the absence of caseous and presence of fibrinoid necrosis, as well as lack of the expressed lymphoid rim testify to granulomatous perioral dermatitis.

*Key words:* granulomatous perioral dermatitis, granuloma.

---

Периоральный дерматит – это распространенный хронический дерматоз лица с невыясненными этиологией и патогенезом. Одни авторы рассматривают периоральный дерматит как особое воспалительное заболевание, другие считают, что это вариант розацеа либо

разновидность себорейного дерматита [1, 2]. Однако большинство дерматологов признают данное заболевание самостоятельным, имеющим четкую клиническую и патоморфологическую картину. Отмечено, что женщины репродуктивного возраста составляют группу

риска, так как имеют клинические признаки заболевания значительно чаще, чем мужчины, либо женщины других возрастных групп. Следует отметить также, что в последние годы периоральный дерматит нередко встречается у детей [3].

Несмотря на большое количество научных публикаций, вопросы этиологии и патогенеза, а также особенностей морфогенеза периорального дерматита до настоящего времени остаются невыясненными. Предполагают, что основное значение в развитии периорального дерматита имеет злоупотребление косметическими препаратами, содержащими галогены, моющими средствами, зубными пастами (фторсодержащими), а также длительное применение наружных фторированных топических кортикостероидов [1, 3].

Клиническая картина периорального дерматита характеризуется ограниченной эритемой, на фоне которой появляются папулы, микропапулы, папулопустулы и папуловезикулы. Локализуются высыпания преимущественно вокруг рта или, реже, вокруг век или глаз, располагаются симметрично, иногда односторонне, появляются постепенно, в течение нескольких недель или месяцев, а разрешаются без образования рубцов. Характерной особенностью клинической картины периорального дерматита является наличие светлого ободка непораженной кожи вокруг красной каймы губ [3, 4, 6]. При тяжёлых формах возникает отёчность лица, и эти явления переходят на боковые участки шеи, ретроаурикулярную область и зону начала роста волос. Реже заболевание встречается на груди, а также в перивульварной и перианальной областях. Чаще всего это может быть связано с местным применением фторированных глюкокортикоидов [1, 7]. В связи с локализацией высыпаний на лице (прежде всего), а также с хроническим рецидивирующим течением данное заболевание значительно снижает качество жизни пациентов. Это даёт основание рассматривать проблему периорального дерматита не только в медицинском, но и социальном аспекте [5, 6].

Гистологическая картина периорального дерматита представлена слабым неспецифическим подострым воспалением с явлением перифолликулярного или периваскулярного лимфогистиоцитарного инфильтрата. В эпидермисе отмечается умеренно выраженный

межклеточный отек, который в области фолликулов может достигать степени спонгиоза. В дерме выявляется незначительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, иногда плазматических клеток, располагающийся вокруг сосудов и волосяных фолликулов. Иногда отмечаются признаки лейкокластического васкулита. Признаки актинического поражения кожи выражены меньше, чем при розацеа, и зависят от возраста пациента. Если в клинической картине преобладают папулы и пустулы, то гистологически отмечается гранулематозное воспаление и иногда - перифолликулярные абсцессы [1].

Предпосылкой успешного лечения периорального дерматита любой степени тяжести является отмена всех наружных средств (так называемая нулевая терапия), в частности наружных кортикостероидов и других косметических средств. Для многих пациентов это представляет сложность, поэтому им прописывают переходные терапевтические средства, назначая как можно более индифферентные препараты. При лёгких формах заболевания этого мероприятия бывает достаточно, чтобы через несколько недель добиться успеха [1].

При среднетяжёлых и тяжёлых формах заболевания в качестве наружной терапии назначают метронидазол и азелаиновую кислоту. Метронидазол также включается и в системную терапию в комбинации с тетрациклинами (доксикалин или миноциклин). По общему мнению, эффективность терапии тетрациклинами связана не с антимикробным, а с противовоспалительным действием [8, 9, 12].

В качестве новых наружных средств предлагаются ингибиторы кальциневрина (пимекролимус, такролимус). Несмотря на то, что по поводу их применения имеются только единичные сообщения, отмечается высокая эффективность ингибиторов кальциневрина в лечении периорального дерматита, который имеет выраженную ассоциацию с атопией [4, 10, 11].

Эффективным системным препаратом при тяжёлых формах периорального дерматита является изотретиноин. Однако следует отметить, что официально он не разрешён для терапии периорального дерматита, и его применение ограничено применением «вне инструкции» [1, 12].

На период лечения отменяют косметические средства, фторированные зубные пасты, жевательные резинки, а также местные кортикостероидные препараты, если они применялись ранее. Пациентов следует предупредить о возможном обострении заболевания в начальном периоде лечения, а также о достаточно длительном времени наступления ремиссии, несмотря на правильно выбранную терапию. Если удаётся установить причинные факторы обострения, их необходимо устранить.

Прогноз периорального дерматита благоприятный при проведении адекватной терапии. При отсутствии лечения периоральный дерматит может длиться несколько месяцев и даже лет [1].

Разновидностью заболевания является гранулематозный периоральный дерматит, синонимами которого являются лицевая сыпь афро-карибских детей, гранулематозный периорифициальный дерматит [3, 4]. Гранулематозный периоральный дерматит чаще всего наблюдается у детей в предпубертатном возрасте. Клиническая картина характеризуется появлением папул розового, желтовато-коричневого цвета или цвета нормальной кожи, при этом отмечаются менее выраженные эритема и шелушение. Локализуются высыпания, как правило, в местах, типичных для периорального дерматита. Однако в литературе описаны случаи поражения кожи шеи, верхней части туловища, разгибателей запястья и вагинальной области [8, 9, 17]. Лечение проводится аналогично таковому при периоральном дерматите. Опасность данной разновидности периорального дерматита заключается прежде всего в том, что первоначально он может быть принят за мелкоузелковую форму саркоидоза кожи. Лечение кожного саркоидоза предполагает приём системных кортикостероидных препаратов, что при неправильной диагностике может значительно ухудшить состояние гранулематозного периорального дерматита, а также вызвать его рецидив. По этой причине отмечается важность проведения тщательного обследования, направленного на исключение поражения внутригрудных лимфатических узлов, легких и других внутренних органов в сомнительных случаях [13, 14]. Не меньшую значимость имеет и морфологическое подтверждение с помощью биопсии. Однако с этим методом диагностики могут возникать

сложности, так как высыпания при гранулематозном периоральном дерматите локализуются на коже лица, а биопсия всегда приводит к образованию рубцов.

Учитывая эти обстоятельства, приведем собственное клиническое наблюдение пациентки с редкой для наших широт гранулематозной разновидностью периорального дерматита, доказывающее необходимость проведения диагностической биопсии с последующим гистологическим исследованием биоптата кожи для диагностики дерматозов лица.

### Материал и методы

Пациентка К., 53 года, поступила в кожное отделение УЗ «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии» (ВОКЦДиК) с жалобами на поражение кожи лица, зуд в области очагов. Считала себя больной в течение 1 месяца, начало заболевания ни с чем не связывала. За медицинской помощью обратилась к врачу-дерматовенерологу по месту жительства, где был поставлен диагноз «розацеа». В течение месяца пациентка проходила амбулаторное лечение с местным применением геля метрогила, крема адвантан и мази аллергозан. Положительного эффекта от проводимой терапии не наблюдалось, в связи с чем пациентка была госпитализирована в кожное отделение УЗ «ВОКЦДиК» с направительным диагнозом розацеа.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное. Температура тела 36,7°C. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем клинически значимой патологии не выявлено.

Кожный патологический процесс носил ограниченный характер. На коже лица, преимущественно в периоральной и периорбитальной областях, а именно на коже щёк, лба, подбородка, носа, переносицы и носогубной складки на фоне выраженной ярко-красной сливающейся эритемы отмечались многочисленные розового цвета папулы и микропапулы, а также небольшое шелушение. Вокруг красной каймы губ определялся светлый ободок непоражённой кожи (рис. 1). Кожа волосистой части головы, туловища и конечностей, а также видимые слизистые были свободны от высыпаний.



Рисунок 1 – Пациентка К. при поступлении.

На основании жалоб, анамнеза, характерной клинической картины пациентке был поставлен диагноз: «Периоральный дерматит». Сопутствующий диагноз: «Артериальная гипертензия 2, риск 3». Назначено лечение: клемастин 2 г внутримышечно, доксициклин по 100 мг 2 раза в день, метронидазол по 250 мг 3 раза в день, а также местное применение примочек с борной кислотой и мазей с антибиотиком. Однако с учетом тяжести процесса и отсутствия эффекта от проводимой ранее терапии была рекомендована диагностическая биопсия и гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения. После получения добровольного согласия пациентки данная операция была произведена. Биопсийный материал был получен методом трепано-биопсии с помощью цилиндрического трепана фирмы STIEFEL при местном обезболивании с помощью лидокаина в асептических условиях и отправлен на дальнейшее обследование в УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро». Материал фиксировали в 10% формалине и заливали парафином. Срезы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Через 5 дней пациентка, не закончив курс лечения и не дожидаясь заключения врача-патоморфолога, была выписана по собствен-

ной настоятельной просьбе с незначительным улучшением. Было рекомендовано продолжить назначенное лечение амбулаторно под наблюдением врача по месту жительства.

## Результаты

В результате гистологического исследования установлено, что в эпидермисе определялись явления умеренных акантоза и паракератоза, а в отдельных участках - умеренного гиперкератоза. Зернистый слой состоит из 2-3 рядов кератиноцитов с обильно заполненной гранулами кератогиалина цитоплазмой. В шиповатом слое отмечаются явления вакуольной дистрофии отдельных кератиноцитов (рис. 2А, 3).

Эпидермальные гребешки разветвлены, иногда глубоко уходят в дерму. Сосочки дермы местами выражены значительно, но часто сглажены (рис. 2А, 2). Капилляры в них малокровны. В соединительной ткани сосочкового слоя содержатся умеренные инфильтраты из лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов, фибробластов, единичных нейтрофилов, эпителиоидных клеток и гигантских клеток Пирогова-Лангханса с подковообразным расположением ядер и оксифильной цитоплазмой. В сетчатом слое дермы отмечаются такие же по составу инфильтраты, но более плотные, особенно вокруг многочисленных волосяных фолликулов, формирующие множественные гранулемы, которые часто носят сливной характер (рис. 2Б). Помимо гигантских клеток Пирогова-Лангханса (рис. 2Г), встречаются эпителиоидные клетки с неупорядоченным расположением гипербазофильных ядер и клетки инородных тел с многочисленными ядрами, располагающимися в центре (рис. 2Б, 2В, 3). Все эти клетки иногда тесно прилежат к многочисленным волосяным фолликулам (рис. 2Б, 1). Капсула в гранулемах выражена неотчетливо или практически отсутствует. В центрах их располагаются слабооксифильные гомогенные массы (казеозный некроз), а по периферии находятся скудные инфильтраты из лимфоидных клеток, не формирующих характерного ободка.

На основании гистологического исследования можно сделать заключение: наличие множественных гранулем характерного клеточного состава, не имеющих выраженной со-

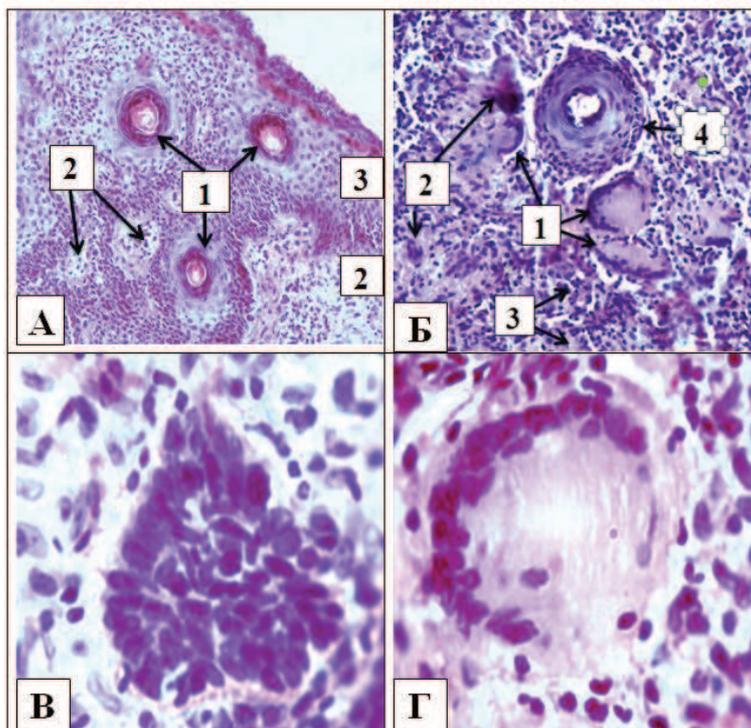


Рисунок 2 – Изменения в коже при гранулематозном периоральном дерматите. Гематоксилин и эозин.  
 А – общий план строения кожи при гранулематозном периоральном дерматите: 1 – поперечные срезы волосяных фолликулов; 2 – отвесные и поперечные срезы дермальных сосочков, в которых видны лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты; 3 – эпидермис.  
 Б – общий план строения дермы кожи при гранулематозном периоральном дерматите: 1 – клетки Пирогова-Лангханса; 2 – клетки инородных тел; 3 – эпителиоидные клетки; 4 – поперечный срез волосяного фолликула. В – клетка инородных тел; Г – клетка Пирогова-Лангханса.  
 А, Б – увеличение x200; В, Г – x1000.



Рисунок 3 – Пациентка К. после лечения (ремиссия).

единительнотканной капсулы, наличие казеозного некроза в гранулемах, а также отсутствие выраженного лимфоидного ободка даёт основания заподозрить гранулематозный периоральный дерматит.

Учитывая необходимость динамического наблюдения, а также проведения обследования, направленного на исключение поражения внутригрудных лимфатических узлов, легких и других внутренних органов, пациентку вновь пригласили на приём в кожное отделение УЗ «ВОКЦДиК». На фоне назначенного лечения, которое было рекомендовано продолжить амбулаторно под наблюдением врача по месту жительства, состояние пациентки значительно улучшилось (рис. 3). На коже лица в периоральной области отмечалась едва заметная бледная эритема. Кожа щёк, лба, подбородка, носа, переносицы и носогубной складки была свободна от высыпаний.

Для исключения саркоидоза пациентка была дополнительно направлена в Витебский

туберкулёзный диспансер, где после обследования врачом-фтизиатром было сделано заключение об отсутствии клинических и рентгенологических признаков саркоидоза (рис. 4).



Рисунок 4 – Рентгенограмма лёгких пациентки К.

На основании гистологического исследования, выраженного положительного эффекта от проводимой терапии, а также заключения врача-фтизиатра был поставлен диагноз: «Гранулематозный периоральный дерматит».

### Обсуждение

Гранулематозный периоральный дерматит является особой и редкой для наших широт формой периорального дерматита. Как правило, заболеванию подвергаются дети в препубертатном возрасте. Некоторые авторы отмечают высокую частоту встречаемости у детей в возрасте от 2 до 11 лет. Однако изредка поражение кожи, характерное для гранулематозного варианта периорального дерматита, появлялось у детей в первые месяцы жизни, а также у лиц других возрастных групп. Представители обоих полов поражаются почти одинаково [16, 17, 18].

Согласно литературным данным, гранулематозный периоральный дерматит чаще встречается у пациентов с тёмной кожей. В подавляющем большинстве ранее опубликован-

ных случаев заболеванию подвергаются дети из Африки или Карибского бассейна, а также, в некоторых случаях, из азиатского региона. Однако считается, что это наблюдение может быть связано с миграцией населения, поэтому не исключено появление заболевания у лиц со светлой кожей [17, 19].

Клиническая картина заболевания характеризуется сгруппированными, реже одиночными, полусферическими мелкими (1-3 мм) папулами светло-красного, красно-коричневого или желтовато-коричневого цвета на фоне диффузной эритемы [16]. Высыпания локализуются в типичных для периорального дерматита местах, а именно вокруг рта, носа и глаз. Описаны также редкие случаи поражения кожи головы, шеи, туловища, вульвы и конечностей [16, 17]. Разрешаются папулы, как правило, не оставляя рубцов. Субъективные данные могут быть представлены небольшим зудом.

Дифференциальная диагностика гранулематозного периорального дерматита прежде всего проводится с мелкоузелковой формой саркоидоза кожи. Особое внимание уделяется пациентам в возрасте от 25 до 65 лет, так как саркоидоз, который очень редко встречается у детей, поражает людей именно этой возрастной группы [16]. Наиболее эффективным методом дифференциальной диагностики в данном случае является гистологическое исследование биопсийного материала, так как имеются чёткие различия в морфологической картине названных заболеваний.

Из литературы известно, что гистологическая картина гранулематозной формы периорального дерматита характеризуется появлением эпителиоидноклеточных (творожистоподобных) гранул с наличием гигантских многоядерных клеток инородных тел, которые на всех уровнях дермы формируют плотный перифолликулярный гранулематозный инфильтрат, окружённый лимфоцитами [1, 9, 14, 16]. При саркоидозе гранулёмы имеют другие особенности. Прежде всего отмечается отчетливое разделение гранулемы на центральную и периферическую зоны. Центральная зона образована эпителиоидными клетками, лежащими довольно плотно, и гигантскими многоядерными клетками, периферическая – преимущественно лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами, фибробластами.

Наблюдается отсутствие эксудативного воспаления с перифокальной неспецифической реакцией. В центре гранулемы отсутствует творожистый некроз. Отмечается также раннее развитие кольцевого склероза [15].

### Заключение

Таким образом, описана редкая для наших широт гранулематозная разновидность периорального дерматита, которую следует дифференцировать с мелкоузелковой формой саркоидоза кожи. Это требует проведения тщательного обследования, направленного на исключение поражения внутригрудных лимфатических узлов, легких и других внутренних органов. Однако наиболее достоверным методом верификации в данном случае является микроскопическое исследование биоптатов морфологических элементов сыпи. Обнаружение в них специфических «творожистоподобных» гранул позволяет заподозрить гранулематозный периоральный дерматит. Настоящее исследование позволяет рекомендовать более часто использовать гистологическое исследование биопсийного материала для дифференциальной диагностики дерматозов лица.

### Литература

1. Адаскевич, В. П. Периоральный дерматит: клиническая картина, диагностика, лечение / В. П. Адаскевич // Дерматология. – 2008. – № 1. – С. 17–20.
2. Wollenberg, A. Scoring of Skin Lesions with the Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI) / A. Wollenberg, T. Opiel // Acta Derm. Venerol. – 2006. – Vol. 86, N 3. – P. 251–252.
3. Адаскевич, В. П. Акне вульгарные и розовые / В. П. Адаскевич. – Москва : Медицинская книга ; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2005. – 160 с.
4. Дерматология : атлас-справ. : пер. с англ. / Т. Фицпатрик [и др.]. – Москва : Практика, 1999. – 1044 с.
5. Breit, R. Die periorale Dermatitis: eine therapeutische Herausforderung (Hrsg) / R. Breit, G. Plevig // Fortschritte

### References

1. Adaskevich VP. Perioral'nyi dermatit: klinicheskaia kartina, diagnostika, lechenie [Perioral dermatitis: clinical picture, diagnostics, treatment]. Dermatologija. 2008;(1):17-20.
2. Wollenberg A, Opiel T. Scoring of Skin Lesions with the Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI). Acta

- der Practischen Dermatologie und Venerologie. – Band 16. – Berlin : Springer, 1999. – P. 545–554.
6. Грашкин, В. А. Диагностические критерии, эпидемиология и обоснование клинико-патогенетических типов течения периорального дерматита / В. А. Грашкин, М. С. Громов // Воен.-мед. журн. – 2010. – № 10. – С. 32–45.
7. Skin Disease: diagnosis and treatment / Т. Р. Хабиф [et al.]. – Philadelphia : Elsevier, 2005. – 692 p.
8. Карелина, О. Ю. Периоральный дерматит: лечение азелаиновой кислотой / О. Ю. Карелина, Ю. М. Карелин // Клин. дерматология и венерология. – 2006. – № 1. – С. 75–77.
9. Jansen, T. Azelainsaure als neue Therapieoption bei perioraler Dermatitis / T. Jansen // Der Deutsche Dermatologie. – 2004. – N 7. – С. 477–478.
10. Periorale Dermatitis / P. Lehmann [et al.] // Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. – Berlin : Springer, 2005. – Bd. 19. – P. 515–517.
11. Родионов, А. Н. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение, профилактика / А. Н. Родионов. – СПб. : Наука и техника, 2011. – 912 с.
12. Музыченко, А. П. Эффективность применения Роаккутана (изотретиноина) при периоральном дерматите / А. П. Музыченко, А. М. Лукьянов // Рецепт. – 2013. – № 1. – С. 41–51.
13. Кирдаков, Д. Ф. Саркоидоз кожи: клинические варианты и прогностическое значение / Д. Ф. Кирдаков, В. В. Фомин, Н. Н. Потекаев // Фарматека. – 2011. – № 18. – С. 28–33.
14. Lucas, C. R. Granulomatous periorificial dermatitis: a variant of granulomatous rosacea in children? / C. R. Lucas, N. J. Korman, A. C. Gilliam // J. Cutan. Med. Surg. – 2009 Mar-Apr. – Vol. 13, N 2. – P. 115–118.
15. Струков, А. И. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни / А. И. Струков, О. Я. Кауфман. – Москва : Медицина, 1989. – 184 с.
16. Wagner, G. Granulomatose periorifizielle Dermatitis der Kindheit / G. Wagner, C. Rose, M. M. Sachse // Der Hautarzt. – 2014 Oct. – Vol. 65, N 10. – P. 903–907.
17. Extrafacial and generalized granulomatous periorificial dermatitis / A. J. Urbatsch [et al.] // Arch. Dermatol. – 2002 Oct. – Vol. 138, N 10. – P. 1354–1358.
18. Childhood Granulomatous Periorificial Dermatitis / Y. J. Kim [et al.] // Ann. Dermatol. – 2011 Aug. – Vol. 23, N 3. – P. 386–388.
19. Granulomatous periorificial dermatitis / K. Tarm [et al.] // Cutis. – 2004 Jun. – Vol. 73, N 6. – P. 399–402.

Поступила 25.05.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

Derm Venereol. 2006;86(3):251-2.

3. Adaskevich VP. Akne vul'garnye i rozovye [Acne vulgar and pink]. Moscow, RF: Meditsinskaia kniga; Nizhny Novgorod, RF: Izd-vo NGMA; 2005. 160 p.
4. Fitzpatrick T, Dzhonson R, Vulf K, Polano M, Syurmond D. Dermatologija [Dermatology]: atlas-sprav: per s angl. Moscow, RF: Praktika; 1999. 1044 p.
5. Fortschritte der Practischen Dermatologie und

- Venerologie. Berlin: Springer; 1999. Band 16, Breit R, Plevig G. Die periorale Dermatitis: Eine Therapeutische Herausforderung (Hrsg); p. 545-54.
6. Grashkin VA, Gromov MS. Diagnosticheskie kriterii, epidemiologiya i obosnovanie kliniko-patogeneticheskikh tipov techeniya perioral'nogo dermatita [Diagnostic criteria, epidemiology and justification of clinico-pathogenetic types of a current of a perioral dermatitis]. Voен-Med Zhurn. 2010;(10):32-45.
  7. Habif TP, Campbell JLLr, Chapman MS, Dinulos JGH, Zug KA. Skin Disease: diagnosis and treatment. Philadelphia: Elsevier; 2005. 692 p.
  8. Karelina OYu, Karelin YuM. Perioral'nyi dermatit: lechenie azelainovoi kislotoi [Perioral dermatitis: treatment by azelaic acid]. Klin Dermatologiya Venerologiya. 2006;(1):75-7.
  9. Jansen T. Azelainsaure als neue Therapieoption bei perioraler Dermatitis. Der Deutsche Dermatologie. 2004;(7):477-8.
  10. Lehmann P, Plewig G, Kaudewitz P, Sander CA. Periorale Dermatitis. In: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Berlin: Springer; 2005. Bd 19. P. 515-7.
  11. Rodionov AN. Dermatokosmetologiya. Porazheniya kozhi litsa i slizistyx. Diagnostika, lechenie, profilaktika [Dermatocosmetology. Lesions of face skin and mucous. Diagnostics, treatment, prevention]. Saint-Petersburg, RF: Nauka i tekhnika; 2011. 912 p.
  12. Muzychenko AP, Lukyanov AM. Effektivnost' primeneniya Roakkutana (izotretinoina) pri perioral'nom dermatite [Efficiency of use of Roakkutan (izotretinoina) at perioral a dermatitea]. Retsept. 2013;(1):41-51.
  13. Kirdakov DF, Fomin VV, Potekaev NN. Sarkoidoz kozhi: klinicheskie varianty i prognosticheskoe znachenie [Skin sarcoidosis: clinical options and prognostic value]. Farmateka. 2011;(18):28-33.
  14. Lucas CR, Korman NJ, Gilliam AC. Granulomatous periorificial dermatitis: a variant of granulomatous rosaceain children? J Cutan Med Surg. 2009 Mar-Apr;13(2):115-8.
  15. Strukov AI, Kaufman OYa. Granulematoznoe vospalenie i granulematoznye bolezni [Granulematozny inflammation and granulematozny illnesses]. Moscow, RF: Meditsina; 1989. 184 p.
  16. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Granulomatose periorifizuelle Dermatitis der Kindheit. Der Hautarzt. 2014 Oct;65(10):903-7.
  17. Urbatsch AJ, Frieden I, Williams ML, Elewski BE, Mancini AJ, Paller AS. Extrafacial and generalized granulomatous periorificial dermatitis. Arch Dermatol. 2002 Oct;138(10):1354-8.
  18. Kim YJ, Shin JW, Lee JS, Park Y-L, Whang K-U, Lee SY. Childhood Granulomatous Periorificial Dermatitis. Ann Dermatol. 2011 Aug;23(3):386-8.
  19. Tarm K, Creel NB, Krivda SJ, Turiansky GW. Granulomatous periorificial dermatitis. Cutis. 2004 Jun;73(6):399-402.

Submitted 25.05.2016

Accepted 05.08.2016

**Сведения об авторах:**

Мяделец М.О. – аспирант кафедры дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Information about authors:**

Myadelets M.O. – postgraduate of the Chair of Dermatovenerology, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. E-mail: maryann\_moon@mail.ru – Мяделец Марианна Олеговна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Chair of Dermatovenerology. E-mail: maryann\_moon@mail.ru – Myadelets Marianna O.

© ЩАСТНЫЙ А.Т. и соавт., 2016

## **ОЦЕНКА РАБОТОДАТЕЛЯМИ КАЧЕСТВА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УСЛУГ, ОКАЗЫВАЕМЫХ ВГМУ В СИСТЕМЕ ПОДГОТОВКИ МОЛОДЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

**ЩАСТНЫЙ А.Т., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ГОРОДЕЦКАЯ И.В., КАБАНОВА С.А., КУГАЧ В.В., ВАЛУЙ В.Т., СЕРАК Е.А.**

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 116-121.

## **THE EMPLOYERS' EVALUATION OF THE QUALITY OF EDUCATIONAL SERVICES PROVIDED BY VSMU IN THE SYSTEM OF YOUNG SPECIALISTS TRAINING FOR PUBLIC HEALTH**

**SHCHASTNY A.T., KONEVALOVA N.Y., GORODETSKAYA I.V., KABANOVA S.A., KUGACH V.V., VALUY V.T., SERAK E.A.**

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):116-121.

---

### **Резюме.**

Эффективным способом повышения качества образования является разработка и внедрение в образовательный процесс системы менеджмента качества, которая формируется с учетом мнения потребителей - выпускников и работодателей. Проводимый для этого мониторинг позволяет уточнить требования потребителей к качеству оказываемых услуг, подтвердить уверенность в их результативности, определить пути совершенствования образовательной среды. Целью исследования явилась оценка качества профессиональной подготовки выпускников лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов ВГМУ с учетом мнения заказчиков кадров. В анкетировании приняли участие 117 руководителей учреждений здравоохранения всех регионов Республики Беларусь, 19 учреждений здравоохранения стоматологического профиля, а также 57 представителей республиканских унитарных предприятий (РУП) «Фармация». Установлено, что средний показатель удовлетворенности качеством подготовки выпускников Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета в 2015 году составил 96,8%. Практически все руководители учреждений здравоохранения и РУП «Фармация», принявшие участие в анкетировании, выразили готовность к дальнейшему сотрудничеству с университетом.

*Ключевые слова:* образовательные услуги, работодатели, учреждения здравоохранения, мониторинг, удовлетворенность потребителей.

### **Abstract.**

The effective means to increase the quality of education is the elaboration and introduction into the educational process of the quality management system which is formed with the opinion of consumers – graduates and employers – taken into account. The conducted for this purpose monitoring allows to define more precisely the consumers' requirements on the quality of the provided services, to confirm the confidence in their efficiency, to find the ways of educational medium improvement. The aim of this study was to evaluate the vocational training quality of the graduates of medical, stomatological and pharmaceutical faculties of Vitebsk State Medical University considering the opinion of personnel customers. 117 heads of public health institutions of all regions of the Republic of Belarus, 19 public health institutions of the stomatological type as well as 57 representatives of the republican unitary enterprises (RUE) «Pharmacy» took part in this survey. It has been determined that the mean index of the satisfaction with the training quality of the graduates of Vitebsk State Order of Peoples'

Friendship Medical University in 2015 made up 96,8%. Practically all heads of public health institutions and republican unitary enterprises « Pharmacy», who participated in the survey, expressed their readiness for further cooperation with the university.

*Key words: educational services, public health institutions, monitoring, consumers' satisfaction.*

Повышение качества образовательного процесса занимает одну из центральных позиций в мировой и отечественной образовательной практике [1, 2]. Качество образования выступает индикатором конкурентоспособности выпускников и самого учреждения образования на рынке образовательных услуг [3, 4].

Эффективным способом обеспечения и повышения качества образования является разработка и внедрение в образовательный процесс системы менеджмента качества, которая формируется с учетом мнения потребителей – выпускников и работодателей [3].

Усиление взаимодействия с работодателями как важнейшими социальными партнерами по рынку труда медицинских и фармацевтических работников является важнейшей задачей кафедр, факультетов и университета в целом. Работодатели участвуют в образовательном процессе путем предоставления баз и руководителей учебных и производственных практик, привлекаются к чтению лекций и проведению практических занятий, к работе государственных экзаменационных комиссий, конференций, семинаров. Все вышеперечисленное позволяет работодателям уже на этапе подготовки специалистов получить информацию о качестве образовательного процесса [1].

Для получения более полной информации о реализации такого принципа системы менеджмента качества, как "ориентация на потребителя", учреждение образования должно проводить мониторинг удовлетворенности работодателей образовательными услугами. Мониторинг позволяет уточнить требования потребителей к качеству оказываемых услуг, подтвердить уверенность в их результативности, в достижении целей, прописанных в политике в области качества, определить пути совершенствования образовательной среды [5].

Мониторинг удовлетворенности качеством образовательного процесса осуществляется преподавателями и студентами [6-9].

Целью настоящего исследования было оценить качество профессиональной подготовки выпускников лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов

ВГМУ с учетом мнения заказчиков кадров.

## Материал и методы

По исследуемому вопросу проведено анкетирование руководителей медицинских учреждений Республики Беларусь. В анкетах степень удовлетворенности работодателей молодыми специалистами оценивалась по пятибалльной шкале. В нем приняли участие: 35 руководителей учреждений здравоохранения (УЗ) г. Минска и Минской области, 34 руководителя УЗ г. Могилева и Могилевской области; 28 руководителей УЗ г. Витебска и Витебской области; 3 руководителя УЗ г. Гродно и Гродненской области; 1 руководитель УЗ Гомельской области; 16 руководителей УЗ г. Бреста и Брестской области. Таким образом, 117 руководителей УЗ ответили на вопросы по поводу качества подготовки выпускников лечебного факультета. На вопросы предлагаемой анкеты по поводу оценки удовлетворенности потребителей качеством подготовки выпускников стоматологического факультета ВГМУ ответили представители администрации 19 учреждений здравоохранения стоматологического профиля, в том числе: из Витебской области – 11, из г. Минска – 6, из Гродненской области – 1, из Минской области – 1. По вопросу оценки удовлетворенности потребителей качеством подготовки выпускников фармацевтического факультета ответили 57 представителей республиканских унитарных предприятий (РУП) «Фармация».

## Результаты и обсуждение

Оценка качества подготовки выпускников лечебного факультета:

Профессионализм и компетентность выпускников 58% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 35% – на 4 балла (частично удовлетворены), 3% – на 3 балла (частично не удовлетворены). 4% руководителей не ответили на указанный вопрос анкеты.

Актуальность знаний выпускников 75% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 18% – на 4 балла (частично удовлетворены), 5% – на 3 балла (частично не удовлетворены). 2% руководителей не ответили на данный вопрос.

Выполнение требований работодателей 72% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 23% – на 4 балла (частично удовлетворены), 3% – на 3 балла (частично не удовлетворены). 2% руководителей не ответили на указанный вопрос.

Оперативность реагирования университета на запросы работодателей 80% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 15% – на 4 балла (частично удовлетворены), 2% – на 2 балла (не удовлетворены). 3% руководителей не ответили на этот вопрос анкеты.

Доступность и полноту информации об университете 83% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 15% – на 4 балла (частично удовлетворены), 2% – на 3 балла (частично не удовлетворены).

Свою готовность к дальнейшему сотрудничеству с университетом 86% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 12% – на 4 балла (частично удовлетворены), 1% – на 3 балла (частично не удовлетворены) и 1% руководителей не ответил на указанный вопрос анкеты.

Руководителями УЗ были также высказаны предложения:

- улучшение качества практической подготовки выпускников;
- уделять больше внимания вопросам этики, нормативным актам;
- уделять больше внимания развитию клинического мышления;
- введение в программу обучения студентов циклов коммуникативной компетентности;
- проведение со студентами специализированных тренингов по вопросам общения с пациентами с социально значимыми заболеваниями;
- больше объективности в оценке знаний студентов;
- больше знаний по ЭКГ-диагностике;
- рассмотреть вопрос о распределении выпускников хирургического профиля с учетом работы по будущей специальности;

- продолжить совершенствовать взаимодействие по экспертным вопросам лечебно-диагностического процесса;

- уделять большее внимание порядку оформления медицинской документации в соответствии с требованиями действующего законодательства;

- увеличить продолжительность интернатуры до 2 лет.

В оценке выпускников стоматологического факультета участвовали руководители 19 стоматологических поликлиник.

Профессионализм и компетентность выпускников стоматологического факультета 60% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 32% – на 4 балла (частично удовлетворены), 8% – на 3 балла (частично не удовлетворены).

Актуальность знаний выпускников 79% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 21% – на 4 балла (частично удовлетворены).

Выполнение требований работодателей 90% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 10% – на 4 балла (частично удовлетворены).

Оперативность реагирования университета на запросы работодателей 79% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 5% – на 3 балла (частично не удовлетворены) и 11% респондентов не ответили на данный вопрос. В 5% случаев указано, что в адрес университета они не обращались.

Доступность и полноту информации об университете 95% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 5% руководителей – на 3 балла (частично не удовлетворены).

Готовность к дальнейшему сотрудничеству с университетом 95% руководителей оценили на 5 баллов (полностью удовлетворены), 5% - на 4 балла (частично удовлетворены).

Руководителями стоматологических поликлиник были высказаны предложения:

- обратить внимание на углубление практических навыков по оказанию неотложной помощи на стоматологическом приеме;
- стимулировать отработку практических навыков по лечению осложненных форм кариеса;
- увеличить количество практических занятий по тематике заболеваний периодонта и

слизистой оболочки полости рта;

- увеличить количество занятий по стоматологии со студентами стоматологического факультета;

- продолжить работу по сотрудничеству с университетом.

Профессионализм и компетентность выпускников фармацевтического факультета на 5 баллов (полностью удовлетворены) оценили 89% представителей РУП «Фармация», на 4 балла (частично удовлетворены) – 9%, на 3 балла (частично не удовлетворены) – 2%.

Актуальность знаний выпускников на 5 баллов (полностью удовлетворены) оценили 91% респондентов, на 4 балла (частично удовлетворены) – 7%, на 3 балла (частично не удовлетворены) – 2%.

Оперативность реагирования университета на запросы работников практической фармации и выполнение требований работодателей на 5 баллов (полностью удовлетворены) оценили 95% представителей РУП «Фармация», на 4 балла (частично удовлетворены) – 5%.

Доступность и полнота информации об университете на 5 баллов (полностью удовлетворены) оценили 96% анкетированных, на 4 балла (частично удовлетворены) – 4%.

Готовность к дальнейшему сотрудничеству с университетом получила со стороны всех 100% респондентов оценку 5 (полностью удовлетворены).

Средний показатель удовлетворенности потребителей молодыми специалистами – выпускниками фармацевтического факультета и учреждением высшего образования организациями-заказчиками кадров составил 94%.

С целью повышения качества подготовки выпускников и сотрудничества с университетом работники РУП «Фармация» предложили:

- актуализировать знания выпускников по фармакологии (обновить базу изучаемых лекарственных средств в соответствии с современными требованиями);

- расширить знания выпускников о членстве Республики Беларусь в Евразийском экономическом союзе, принятых нормативных правовых актах по обращению лекарственных средств в ЕАЭС;

- с учетом внедрения и использования в аптеках компьютерно-программных комплексов по бухгалтерскому учету товарно-материальных ценностей формировать у студентов

базовые практические навыки для работы в аптеках с новым программным обеспечением;

- увеличить продолжительность практики в аптеке на 4 курсе фармацевтического факультета;

- продолжить работу по совершенствованию программ обучения студентов с учетом потребностей здравоохранения и современных знаний по вопросам экономики, маркетинга, медицинского товароведения, развития отечественной фармацевтической промышленности.

### Заключение

Анализ результатов анкетирования работодателей (руководителей 117 учреждений здравоохранения, 19 учреждений здравоохранения стоматологического профиля, 57 представителей республиканских унитарных предприятий «Фармация») показал, что средний показатель удовлетворенности потребителей качеством подготовки молодых специалистов – выпускников лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета составил в 2015 году 96,8%. Среди наиболее значимых предложений по совершенствованию качества подготовки специалистов, высказанных в адрес университета, можно выделить следующие: дальнейшее совершенствование практико-ориентированного образования, развитие клинического мышления и коммуникативных навыков, в том числе соблюдение принципов деонтологии и медицинской этики, знание требований оформления медицинской документации и экспертной оценки лечебно-диагностического процесса. Для выпускников фармацевтического факультета – совершенствование программ обучения студентов с учетом потребностей здравоохранения по вопросам экономики, маркетинга, фармакологии, развития отечественной фармацевтической промышленности.

Выполнение требования работодателей при подготовке выпускников, наличие доступной и полной информации об университете определило тот факт, что практически все руководители учреждений здравоохранения и РУП «Фармация», принявшие участие в анкетировании, выразили готовность к дальнейшему сотрудничеству с университетом.

## Литература

1. Эмпирико-аналитический отчет социологического исследования по оценке мнения работодателей с целью повышения профессиональной подготовки студентов КЭУК [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rushkolnik.ru/docs/index-4420589.html>. – Дата доступа: 31.01.2016.
2. Павлюченко, Е. И. Международный опыт повышения качества высшего образования [Электронный ресурс] / Е. И. Павлюченко, Н. С. Гичиев, Р. А. Атаханов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10567>. – Дата доступа: 31.01.2016.
3. Ларионова, А. О. Оценка удовлетворенности потребителей образовательных услуг как элемент системы менеджмента качества учебного заведения / А. О. Ларионова // Вестн. Бурят. гос. ун-та. – 2012. – № 15. – С. 52–56.
4. Вопросы улучшения качества образования обсудили педагоги Могилева [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mogilevnews.by/news/20-08-2015-17-17/24158>. – Дата доступа: 31.01.2016.
5. Новокрещенова, Н. А. Оценка удовлетворенности потребителей как информационная основа совершенствования системы менеджмента качества вуза [Электронный ресурс] / Н. А. Новокрещенова // Вестн. Волж. ун-та им. В. Н. Татищева. – 2011. – № 24. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-udovletvorennosti-potrebiteley-kak-informatsionnaya-osnova-sovershenstvovaniya-sistemy-menedzhmenta-kachestva-vuza>. – Дата доступа: 31.01.2016.
6. Исследование формирования профессиональной компетентности студентов / Н. Ю. Конева [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 121–127.
7. Городецкая, И. В. Отношение студентов ВГМУ к использованию рейтинговой системы оценки знаний / И. В. Городецкая, Э. А. Загнойко // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 169–173.
8. Кабанова, С. А. Результаты анкетирования студентов-выпускников стоматологического факультета / С. А. Кабанова // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 184–185.
9. Кугач, В. В. Результаты анкетирования студентов-выпускников фармацевтического факультета дневной формы получения образования / В. В. Кугач, Е. А. Серак // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 186–187.

*Поступила 29.06.2016 г.*

*Принята в печать 05.08.2016 г.*

## References

1. Empiriko-analiticheskii otchet sotsiologicheskogo issledovaniia po otsenke mneniia rabotodatelei s tsel'iu povysheniia professional'noi podgotovki studentov KEUK [The Empiriko-analiticheskii report of sociological research on an assessment of opinion of employers for the purpose of rising of vocational training of students of KEUK] [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://rushkolnik.ru/docs/index-4420589.html>. Data dostupa: 31.01.2016.
2. Pavlyuchenko EI, Gichiev NS, Atakhanov RA. Mezhdunarodnyi opyt povysheniia kachestva vysshego obrazovaniia [International experience of improvement of quality of the higher education] [Elektronnyi resurs]. Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniia. 2013;(5). Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10567>. Data dostupa: 31.01.2016.
3. Larionova AO. Otsenka udovletvorennosti potrebitelei obrazovatel'nykh uslug kak element sistemy menedzhmenta kachestva uchebnogo zavedeniia [Assessment of satisfaction of consumers of educational services as element of quality management system of educational institution]. Vestn Buriat Gos Un-ta. 2012;(15):52-6.
4. Voprosy uluchsheniia kachestva obrazovaniia obsudili pedagogi Mogileva [Questions of improvement of quality of education were discussed by teachers of Mogilev] [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://mogilevnews.by/news/20-08-2015-17-17/24158>. Data dostupa: 31.01.2016.
5. Novokreshchenova NA. Otsenka udovletvorennosti potrebitelei kak informatsionnaia osnova sovershenstvovaniia sistemy menedzhmenta kachestva vuza [Assessment of satisfaction of consumers as information basis of improvement of quality management system of higher education institution] [Elektronnyi resurs]. Vestn Volzh Un-ta im VN Tatishcheva. 2011;(24). Rezhim dostupa: <http://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-udovletvorennosti-potrebiteley-kak-informatsionnaya-osnova-sovershenstvovaniya-sistemy-menedzhmenta-kachestva-vuza>. Data dostupa: 31.01.2016.
6. Konevalova NYu, Gorodetskaya IV, Kabanova SA, Kugach VV. Issledovanie formirovaniia professional'noi kompetentnosti studentov [Research of formation of professional competence of students]. Vestn VGMU. 2015;14(5):121-7.
7. Gorodetskaya IV, Zagnoyko EA. Otnoshenie studentov VGMU k ispol'zovaniiu reitingovoi sistemy otsenki znaniia [Relation of students of VGMU to use of rating system of an assessment of knowledge]. Vestn VGMU. 2014;13(3):169-73.
8. Kabanova SA. Rezul'taty anketirovaniia studentov-vypusnikov stomatologicheskogo fakul'teta [Results of questioning of students graduates of stomatologic faculty]. Vestn VGMU. 2014;13(4):184-5.
9. Kugach VV, Serak EA. Rezul'taty anketirovaniia studentov-vypusnikov farmatsevticheskogo fakul'teta dnevnoi formy polucheniia obrazovaniia [Results of questioning of students graduates of pharmaceutical faculty of a day form of education]. Vestn VGMU. 2014;13(4):186-7.

*Submitted 29.06.2016*

*Accepted 05.08.2016*

**Сведения об авторах:**

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор, ректор УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе и международным связям УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, декан лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, декан стоматологического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, декан фармацевтического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Валуй В.Т. – к.м.н., доцент, начальник отдела практики УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Серак Е.А. – зам. декана фармацевтического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Information about authors:**

*Shchastny A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor, rector of the Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Konevalova N.Y. – Doctor of Biological Sciences, professor, pro-rector for academic affairs and international relations, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, dean of the medical faculty, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Kabanova S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, dean of the stomatological faculty, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Kugach V.V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, dean of the pharmaceutical faculty, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Valuy V.T. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of Practical Work Department, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Serak E.A. – deputy dean of the pharmaceutical faculty, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», деканат лечебного факультета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», dean's office of the medical faculty. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Gorodetskaya Irina V.

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ЗАХАРЕВИЧ В.Г., 2016

## ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ПОЛОЖИТЕЛЬНО И ОТРИЦАТЕЛЬНО ВЛИЯЮЩИХ НА УСПЕВАЕМОСТЬ СТУДЕНТОВ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ЗАХАРЕВИЧ В.Г.

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

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №4. – С. 122-128.

## THE EVALUATION OF FACTORS POSITIVELY AND NEGATIVELY INFLUENCING THE STUDENTS' ACADEMIC ACHIEVEMENTS

GORODETSKAYA I.V., ZAKHAREVICH V.G.

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

Vestnik VGMU. 2016;15(4):122-128.

---

### Резюме.

По результатам анкетирования 180 студентов (по 30 студентов каждого курса лечебного факультета) выявлены факторы, положительно и отрицательно влияющие на успеваемость студентов. К первой группе относятся умение рационально распределять свое время в течение дня, целеустремленность, время, затрачиваемое на подготовку к занятиям, занятия спортом, полноценное питание, применение витаминов и других биологически активных веществ, продолжительность сна; ко второй - неблагоприятная атмосфера в группе, курение, большое количество времени, затрачиваемое на работу в социальных сетях, посещение вечерних и ночных развлекательных заведений.

*Ключевые слова:* успеваемость, студенты, положительные факторы, отрицательные факторы.

### Abstract.

According to the results of the survey of 180 students (in groups of 30 students from each course of the medical faculty) those factors that positively and negatively influence the academic achievements of the students have been revealed. The first group includes the ability to efficiently allocate their time during the day, purposefulness, time spent on the preparation for their classes, going in for sports, rational diet, the use of vitamins and other biologically active substances, sleep duration; the second group includes the unfavourable atmosphere in a group, smoking, a large amount of time spent on social networking, visiting evening and night places of amusement.

*Key words:* academic achievements, students, positive factors, negative factors.

---

Уровень образования во многом определяется успеваемостью студента, зависящей от факторов социально-психического и социально-педагогического характера, а также от психофизиологических особенностей личности студента. В успешности деятельности студента долгое время ведущая роль отводилась интеллектуальному уровню обучающегося. Однако сегодня установлено, что успеваемость зависит и от ряда других факторов [1-4].

С 2009 года в составе лаборатории инновационной педагогики нашего университета функционирует студенческий сектор. В 2014-

2015 учебном году темой его исследований была оценка факторов, положительно и отрицательно влияющих на успеваемость студентов УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

### Материал и методы

Было опрошено 180 студентов лечебного факультета (по 30 студентов с каждого курса).

Респондентам предлагалось ответить на вопросы анкеты:

1. Ваш рейтинг.

---

2. Умеете ли Вы рационально распределять свое время в течение дня?
3. Считаете ли Вы себя целеустремленным человеком?
4. Сколько времени Вы тратите на подготовку к занятиям ежедневно?
5. Хватает ли Вам учебников?
6. Как Вы оцениваете атмосферу в группе?
7. Как Вы оцениваете взаимоотношения с преподавателями?
8. Делаете ли Вы зарядку (занимаетесь спортом)?
9. Является ли Ваше питание полноценным?
10. Принимаете ли Вы витамины или другие биологически активные вещества?
11. Употребляете ли Вы алкоголь?
12. Употребляете ли Вы психотропные вещества?
13. Курите ли Вы?
14. Сколько времени в день Вы проводите в социальных сетях?
15. Часто ли Вы посещаете вечерные или ночные развлекательные заведения?
16. Считаете ли Вы время, обычно затрачиваемое Вами на сон, достаточным?
17. Укажите факторы, которые, по Вашему мнению, мешают Вам учиться.

### Результаты и обсуждение

Обработка результатов анкетирования выявила:

#### 1. Факторы, положительно влияющие на успеваемость студентов

Умение рационально распределять свое

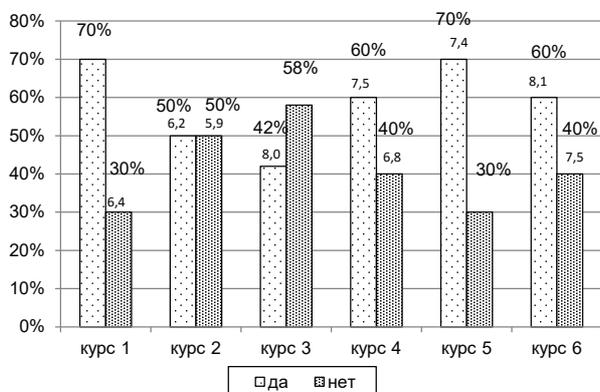


Рисунок 1 – Ответы на вопрос: «Умеете ли Вы рационально распределять своё время в течение дня?»; % – рейтинг студентов.

время в течение дня. Более половины опрошенных студентов считают, что умеют делать это (от 50% на 2 курсе до 70% на 1 и 5 курсах) (рис. 1). Наименьшее количество таких студентов на 3 курсе (42%). При этом на всех курсах обнаружена прямая связь со средним баллом: у студентов, не умеющих, по их мнению, правильно распределять своё время в течение дня, рейтинг ниже в среднем на 0,9 балла.

Целеустремленность. Большинство студентов полагают, что им присуще это качество (на 2 курсе – 73%, 5 курсе – 87%). Прямая корреляция с рейтингом также прослеживается на всех курсах: у студентов, считающих себя целеустремленными, он в среднем на 1,1 балла выше (рис. 2).

Количество времени, которое студенты затрачивают на подготовку к занятиям ежедневно. При анализе ответов на этот вопрос вполне предсказуемо оказалось, что большинство студентов 1 курса (67%) тратят ежедневно 4 и более часов (рис. 3). На 2 и 3 курсах количество студентов, затрачивающих такое же количество времени на подготовку, снижается до 37% и 23% соответственно. На 4 курсе оно вновь увеличивается (до 46%), а потом уменьшается на старших курсах (до 20% на 5 курсе и 36% на 6 курсе). Соответственно этому на старших курсах возрастает число студентов, которые тратят на подготовку к занятиям меньшее количество времени, – по 2-3 часа в день.

Количество студентов, затрачивающих на подготовку к занятиям менее часа, наибольшее на старших курсах (20% – на 5 пятом курсе, 22% – на 6 курсе). Вероятно, это связано с тем, что многие студенты этих курсов под-

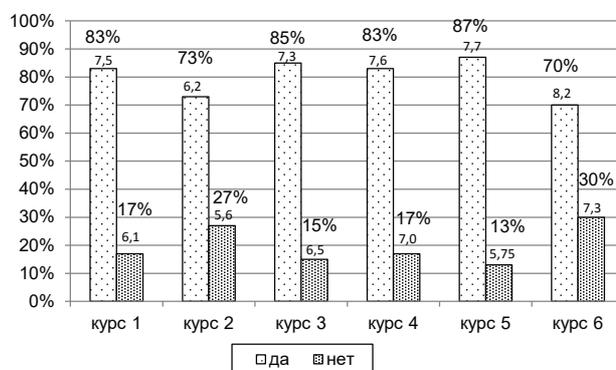


Рисунок 2 – Ответы на вопрос: «Считаете ли Вы себя целеустремленными?»; % – рейтинг студентов.

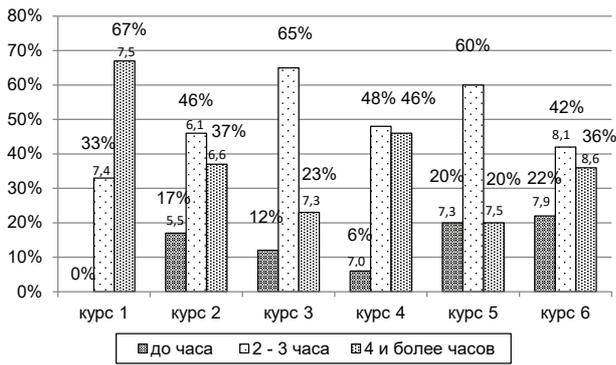


Рисунок 3 – Время, затрачиваемое студентами на подготовку к занятиям ежедневно.

рабатывают в медицинских учреждениях в качестве младшего и среднего медицинского персонала и уделяют меньше времени учебе. Настораживает тот факт, что 17% студентов 2 курса также тратят на подготовку к занятиям менее часа в день. Установлена прямая корреляция со средним баллом, что также вполне объяснимо: чем меньше затрачивается времени на подготовку к занятиям, тем меньше рейтинг – в зависимости от курса, в среднем на 0,5 балла.

Учитывая замечания студентов, высказываемые ими при анонимном анкетировании, о нехватке учебных пособий, был задан вопрос: «Хватает ли Вам учебников?». Как следует из данных, представленных на рис. 4, свыше 80% студентов считают себя полностью обеспеченными учебными пособиями. Их средний балл, в среднем, на 0,6 больше, чем у остальных респондентов.

Очень радует тот факт, что более 50%

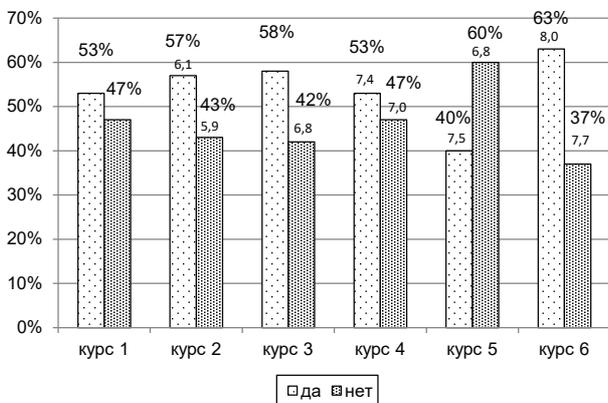


Рисунок 5 – Ответы на вопрос: «Занимаетесь ли Вы спортом?».

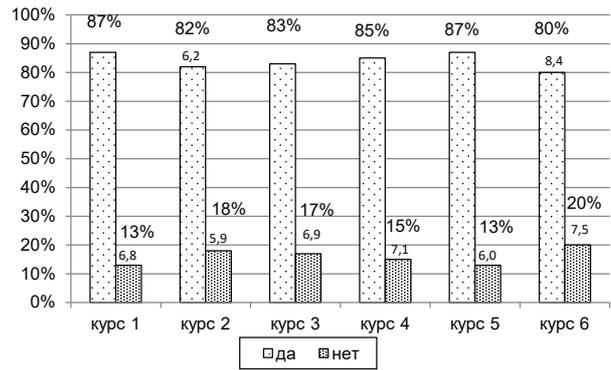


Рисунок 4 – Ответы на вопрос: «Хватает ли Вам учебников?».

всех студентов занимаются спортом (рис. 5). Их количество увеличивается с 53% на 1 курсе до 58% на 3 курсе. На 4 и 5 курсах оно снижается до 53% и 40% соответственно, а на 6 курсе – вновь увеличивается до 63%. Выявлена прямая связь с рейтингом: у студентов, занимающихся спортом, он выше в среднем на 0,6 балла.

Свое питание полноценным считают около 66% респондентов. Прямая корреляция со средним баллом выявляется, начиная с 3 курса (рис. 6).

Преобладающее число студентов 1, 3, 4 и 6 курсов принимают витамины (43%-70%). При этом прямая связь со средним баллом выявляется на всех курсах, кроме пятого: у студентов, принимающих витамины, рейтинг в среднем выше на 0,5 балла (рис. 7).

Большинство студентов младших курсов (60% – 1 курс, 73% – 2 и 4 курсы) считают время, затрачиваемое ими на сон, недостаточным, что вполне соответствует их адаптации к уче-

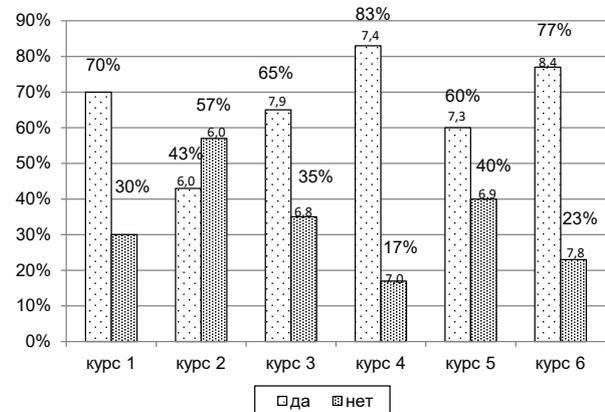


Рисунок 6 – Ответы на вопрос: «Является ли Ваше питание полноценным?».

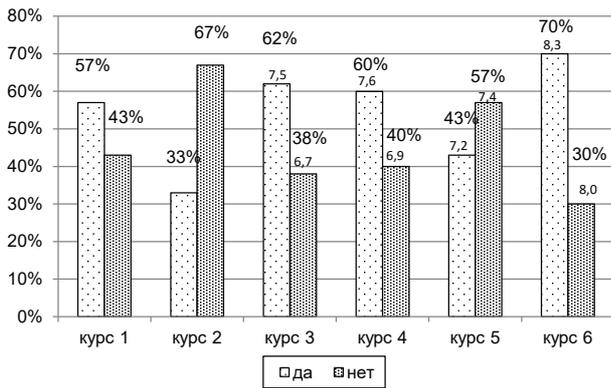


Рисунок 7 – Ответы на вопрос: «Принимаете ли Вы витамины?».

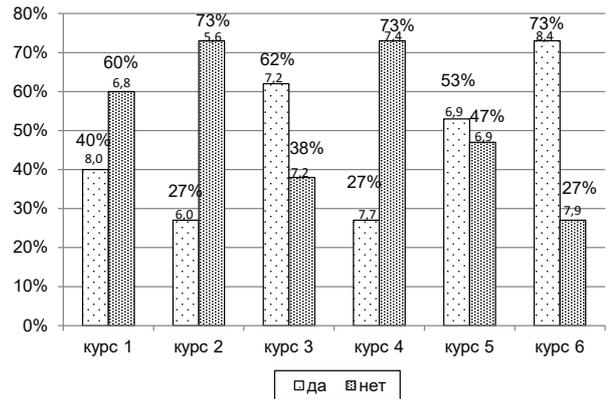


Рисунок 8 – Ответы на вопрос: «Считаете ли Вы время, обычно затрачиваемое на сон, достаточным?».

бе в университете, студенты остальных курсов (62% – 3 курс, 53% – 5 курс, 73% – 6 курс) – достаточным. При этом на большинстве курсов прослеживается чёткая корреляция с рейтингом (за исключением студентов 3 и 5 курсов): в среднем он выше на 0,6 балла (рис. 8).

**II. Факторы, отрицательно влияющие на успеваемость студентов**

Атмосфера в группе. Как благоприятную её характеризует большинство студентов младших и старших курсов (от 57% на 2 и 6 курсах до 67% на 1 и 5 курсах) (рис. 9). Большая часть студентов 3 и 4 курсов оценивает её как нейтральную (69% и 54% соответственно). Однако около 7% студентов этих курсов считают, что атмосфера в группе имеет негативный характер.

Преобладающее число студентов (от 53% на 2 и 6 курсах и 70% на 1 курсе) оценивает взаимоотношения с преподавателями по-

ложительно. Прямая связь со средним баллом прослеживается на всех курсах: у студентов, положительно оценивающих отношения с преподавателями, он в среднем больше на 0,3 (рис. 10).

Радует тот факт, что большинство респондентов всех курсов не употребляет алкоголь, включая лёгкие спиртные напитки, а незначительная часть, если и употребляет, то делает это крайне редко (рис. 11). При этом прослеживается прямая корреляция с рейтингом: у студентов, совсем не употребляющих спиртные напитки, он в среднем выше на 0,7 балла.

Ни один из опрошенных студентов не употребляет психотропные вещества (рис. 12).

От 65 до 80% воздерживаются от такой вредной привычки, как курение. Так же, как и в ситуации с употреблением легких спиртных напитков, выявлена очень четкая прямая связь с рейтингом: у некурящих студентов он в сред-

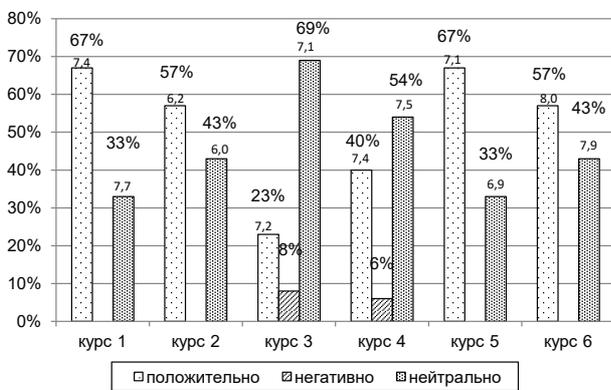


Рисунок 9 – Ответов на вопрос: «Как Вы оцениваете атмосферу в группе?».

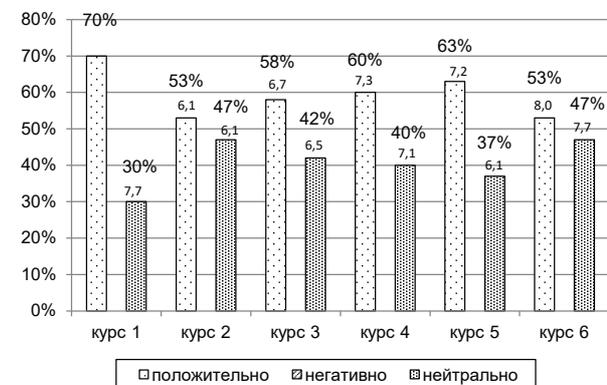


Рисунок 10 – Ответы на вопрос: «Как Вы оцениваете взаимоотношения с преподавателями?».

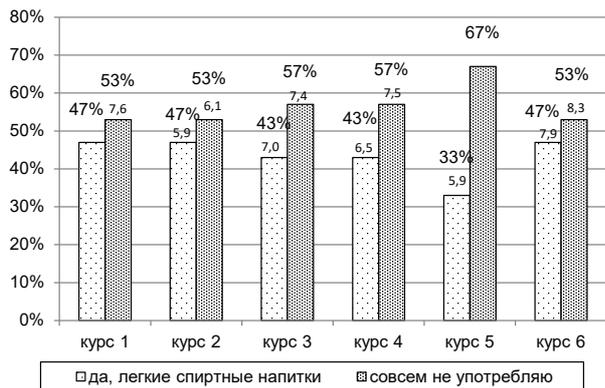


Рисунок 11 – Ответы на вопрос: «Употребляете ли Вы алкоголь?».

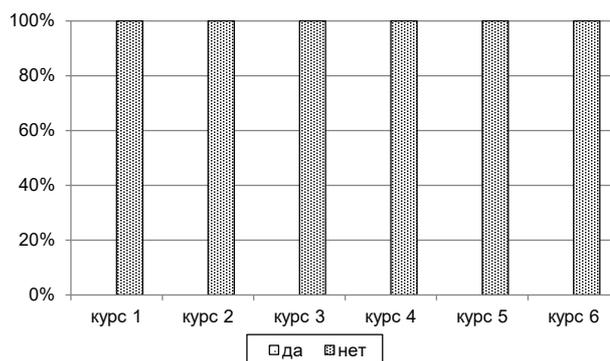


Рисунок 12 – Ответы на вопрос: «Употребляете ли Вы психотропные вещества?».

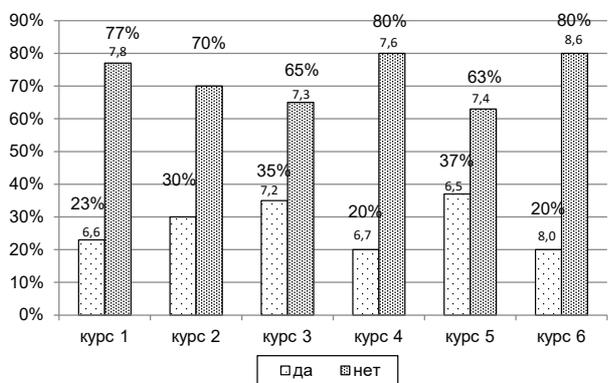


Рисунок 13 – Распределение ответов на вопрос: «Курите ли Вы?».

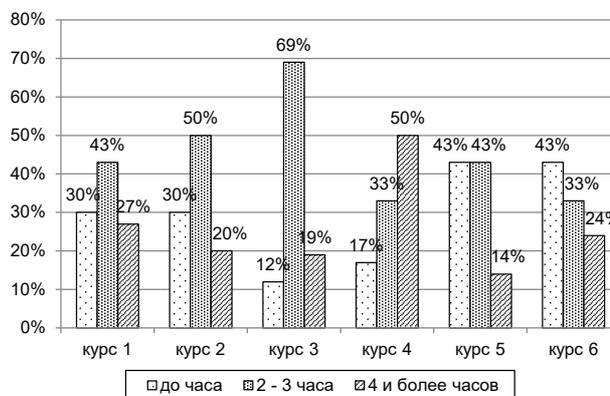


Рисунок 14 – Ответы на вопрос: «Время, которое студенты проводят в социальных сетях».

нем выше на 0,7 балла (рис. 13).

При оценке времени, которое респонденты затрачивают на общение в социальных сетях, оказалось, что для студентов 1-3 курсов оно составляет 2-3 часа в день (от 43% на 1 курсе до 69% на 3 курсе). Число студентов, проводящих в соцсетях указанное количество времени, падает на 4 курсе до 33%, а на 5 курсе – увеличивается до 43%. На 4 курсе половина студентов проводит в социальных сетях 4 и более часов, а вторая половина - до часа (17%) или 2-3 часа (как уже отмечалось, 33%) (рис. 14). Респонденты старших курсов тратят на общение в социальных сетях до часа в день (43% опрошенных).

Вероятнее всего, это связано с их большей занятостью, дежурствами в клиниках, работой в медицинских учреждениях. При этом наблюдается следующая связь с рейтингом: у студентов, которые проводят в соцсетях меньше времени, он выше – в среднем на 0,5 балла.

Это означает, что чем больше времени студент проводит в социальных сетях, тем ниже его успеваемость.

Вполне ожидаемо, что развлекательные заведения студенты младших курсов посещают редко (13% на 1 курсе и 10% на 2 курсе). На 5 курсе этот показатель увеличивается до 17%, 3 курсе – до 38%, на 4 и 6 курсах – до 60% и 63% соответственно. Рейтинг студентов, посещающих развлекательные заведения, оказался на 0,6 балла ниже (рис. 15).

Кроме обозначенных в анкете, студентами были предложены и другие факторы, которые, по их мнению, мешают учиться:

- Недостаточная мотивация.
- Лень.
- Условия проживания.
- Недостаток времени для отдыха.
- Недостаток заинтересованности.
- Собственная неорганизованность.

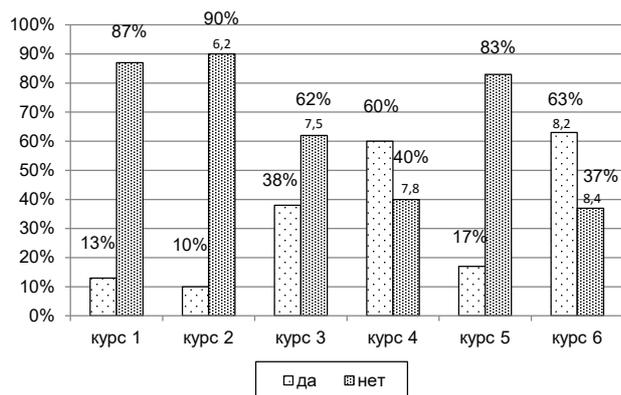


Рисунок 15 – Ответы на вопрос: «Часто ли Вы посещаете развлекательные заведения?».

### Заключение

Членами студенческого сектора лаборатории инновационной педагогики выявлены факторы, положительно и отрицательно, влияющие на успеваемость студентов нашего университета.

К факторам, способствующим успеваемости студентов, относятся: умение рационально распределять своё время в течение дня, целеустремленность, время, затрачиваемое на подготовку к занятиям (чем оно больше, тем выше средний балл учащихся), занятия спортом, достаточное количество учебных пособий, полноценное питание, применение витаминов или других биологически активных

веществ, достаточное время, затрачиваемое на сон. При этом прослеживается прямая корреляция этих факторов с рейтингом.

Отрицательное влияние на успеваемость оказывают следующие факторы: негативная атмосфера в группе, употребление легких спиртных напитков, курение, большое количество времени, затрачиваемое на работу в социальных сетях, посещение вечерних и ночных развлекательных заведений.

Необходимо обратить внимание студентов на полученные результаты и учитывать их при организации образовательного процесса.

### Литература

1. Городецкая, И. В. Проблема лидерства в студенческой среде ВГМУ / И. В. Городецкая, В. В. Горбачёв, Н. А. Клопов // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 121–128.
2. Городецкая, И. В. Лаборатория инновационной педагогики ВГМУ / И. В. Городецкая, Н. Ю. Коневалова // Вестн. ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 117–122.
3. Городецкая, И. В. Анализ уровня стрессоустойчивости студентов Витебского государственного медицинского университета / И. В. Городецкая, Н. Ю. Коневалова, О. И. Солодовникова // Вестн. ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 140–145.
4. Коневалова, Н. Ю. Студенческий сектор системы повышения качества подготовки специалистов с высшим образованием / Н. Ю. Коневалова, И. В. Городецкая // Высшая школа: проблемы и перспективы : 11-я междунар. науч.-метод. конф., Минск, 30 окт. 2013 г. – Минск : РИВШ, 2013. – С. 114–116.

Поступила 22.06.2016 г.

Принята в печать 05.08.2016 г.

### References

1. Gorodetskaya IV, Gorbachev VV, Klopov NA. Problema liderstva v studencheskoi srede VGMU [The problem of leadership among the students of VSU]. Vestn VGMU. 2014;13(1):121-8.
2. Gorodetskaya IV, Konevalova NYu. Laboratoriia innovatsionnoi pedagogiki VGMU [Laboratory BSU innovative pedagogy]. Vestn VGMU. 2013;12(1):117-22.
3. Gorodetskaya IV, Konevalova NYu, Solodovnikova OI. Analiz urovnia stressoustoichivosti studentov

Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Analysis of the stress level of students of the Vitebsk State Medical University]. Vestn VGMU. 2013;12(4):140-5.

4. Konevalova NYu, Gorodetskaya IV. Studencheskii sektor sistemy povysheniia kachestva podgotovki spetsialistov s vysshim obrazovaniem [Students' Quality Improvement System sector training specialists with higher education]. V: Vysshiaia shkola: problemy i perspektivy: 11-ia mezhdunar. nauch.-metod. konf. Minsk 30 okt 2013 g. Minsk, RB: RIVSh; 2013. P. 114-6.

Submitted 22.06.2016

Accepted 05.08.2016

### Сведения об авторах:

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, декан лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Захаревич В.Г. – студентка 3 курса лечебного факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Information about authors:**

*Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, dean of the medical faculty, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»;*

*Zakharevich V.G. – the third-year medical student, Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University».*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», деканат лечебного факультета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», dean's office of the medical faculty. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Gorodetskaya Irina V.

## ОБРАЗОВАНИЕ БЕЗ ГРАНИЦ

ВГМУ является первым медицинским вузом Республики Беларусь, который имеет свое подготовительное отделение за рубежом. Идея открытия подготовительных отделений или международных образовательных центров Университета возникла давно и была связана с необходимостью интернационализации медицинского образования. Работа подготовительного отделения подразумевает подготовку абитуриентов, которая проводится согласно методическим рекомендациям и программам Университета квалифицированными специалистами зарубежного центра – партнера. Обучение осуществляется в течение учебного года с обязательным проведением промежуточных контролей знаний. Итоговая аттестация проводится членами приемной комиссии Университета непосредственно в образовательном центре. Результаты аттестации приравниваются к результатам вступительных экзаменов и позволяют абитуриентам участвовать в конкурсе для зачисления в ВГМУ.

Создание такого рода международных образовательных центров позволяет сделать процесс подготовки к поступлению и сам процесс поступления в Университет максимально доступным и комфортным для абитуриента. Преимущества очевидны: если традиционно потенциальный студент должен проделать большой путь в чужую страну для сдачи вступительных испытаний, при этом находясь в состоянии постоянного стресса, а в случае неудачи в течение короткого периода времени вернуться домой, то в случае с международным образовательным центром студент приезжает в Республику Беларусь непосредственно для зачисления и обучения на 1 курсе Университета.

Первый такой образовательный центр ВГМУ был открыт в 2015 году в г. Коломбо, ДСР Шри-Ланка на базе ИМС (International medical campus), который является официальным представителем Университета. В течение учебного года абитуриенты из Шри-Ланки проходили подготовку по профильным предметам (химии и биологии) согласно программам Университета, а также по английскому языку.

В апреле 2016 года ИМС - образовательный центр ВГМУ в Шри-Ланке посетил Чрезвычайный и Полномочный посол Республики Беларусь в Республике Индия, ДСР Шри-Ланке, Народной Республике Бангладеш и Республике Непал Виталий Александрович Прима.

В ходе визита В.А. Прима посетил кампус, ознакомился с процессом обучения, встретился с сотрудниками. По результатам посещения образовательный центр ВГМУ получил высокую оценку господина Посла.

В начале августа 2016 года состоялся визит официальной делегации ВГМУ в ДСР Шри-Ланка. В состав делегации вошли начальник отдела международных связей ВГМУ, к.м.н. М.М. Савчук; зав. кафедрой общей, физической и коллоидной химии, профессор З.С. Кунцевич; зав. кафедрой медицинской биологии и общей генетики, профессор В.Я. Бекиш. Целью визита была инспекция кампуса и прием экзаменов у слушателей подготовительного отделения.

Кампус расположен в отремонтированном современном здании, вблизи остановок общественного транспорта. Все помещения кампуса оснащены современным оборудованием, системой кондиционирования воздуха. В каждом учебном классе установлена мультимедийная система, имеются необходимые материалы для обучения (учебники, таблицы, видео- и аудиоматериалы),



в состав кампуса входит химическая лаборатория, компьютерный класс, место для отдыха и приема пищи.

Кроме осмотра материально-технической базы, членами делегации произведена инспекция процесса подготовки слушателей подготовительного отделения и соответствие его программам УО «ВГМУ». По результатам инспекции установлено, что кампус соответствует требованиям Университета и может в дальнейшем использоваться для реализации образовательных программ.

Также сотрудники ВГМУ приняли экзамены у слушателей подготовительного отделения и абитуриентов, желающих поступать на первый курс. Экзамен проводился в виде онлайн-тестирования по химии и биологии.

Необходимо отметить, что экзамен прошел без каких-либо технических и организационных проблем. После проведения экзаменационного тестирования состоялось устное собеседование по английскому языку. В состав экзаменационной комиссии по английскому языку, помимо представителей Университета, были включены сотрудники ИМС. Во вступительных испытаниях приняли участие 40 абитуриентов.

По окончании приема вступительных испытаний состоялось торжественное собрание, посвященное первому выпуску слушателей подготовительного отделения и вручение сертификатов об окончании курса.

Таким образом, годичный опыт работы подготовительного отделения УО «ВГМУ» в ДСР Шри-Ланка показал, что данный вид услуг является, безусловно, перспективным и востребованным направлением работы, которую определенно нужно продолжать, открывая подобные центры в странах, где есть спрос на получение медицинского образования в Республике Беларусь, что позволит, в свою очередь, укрепить рейтинг Университета в международном образовательном пространстве и повысить привлекательность обучения в ВГМУ для иностранных студентов.



## ЛЕТНЯЯ ПРАКТИКА В г. РЯЗАНИ

Любой студент медицинского вуза желает, чтобы его знания не просто пылились на задворках памяти, но и были реализованы на практике. Для этих целей в обязательную учебную программу введена летняя производственная медсестринская практика по хирургии. Ни для кого не секрет что УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (ВГМУ) тесно сотрудничает с ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (РязГМУ) в различных областях медицинской науки. Можно с уверенностью сказать, что между нашими университетами сложились дружественные и деловые отношения. И благодаря этому тесному сотрудничеству стало возможно прохождение медсестринской практики по программе обмена студентами. Для данной поездки были выбраны лучшие студенты 3 курса лечебного факультета, которые, по мнению руководства ВГМУ, являлись достойнейшими

представителями нашего университета, и мне, Назарук А.А., студентке 3 курса л/ф, посчастливилось быть в их числе.

Несмотря на то, что дорога была долгой и утомительной, мы ехали в г. Рязань переполненные желанием научиться чему-то новому и отработать на практике полученные за время обучения знания.

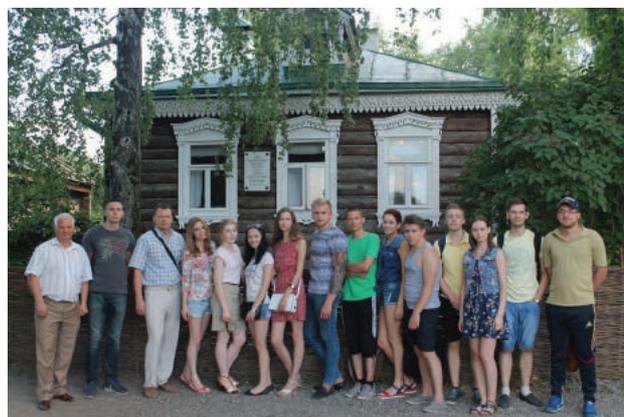


Лично для меня это было не первое знакомство с г. Рязанью и РязГМУ. В мае этого года мне выпала честь представлять наш университет на II-й Всероссийской студенческой научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы студенческой молодежной медицинской науки и образования». Во время конференции я успела подружиться со многими студентами РязГМУ, в полной мере почувствовать все гостеприимство и дружелюбие города. Поэтому я с нетерпением ждала своего второго визита в г. Рязань, чтобы ещё раз окунуться в ту атмосферу тепла и уюта. И г. Рязань оправдал все мои ожидания: он и в этот раз не скупился на гостеприимство.

Уже на вокзале мы ощутили всю приветливость города. Нашу большую группу встретили настолько радушно, что ни у кого не осталось сомнений, что нас с нетерпением ждали. Нам предоставили обновлённое общежитие с замечательными условиями проживания, где мы смогли почувствовать себя как дома. Принимающая сторона позаботилась и о нашем питании. В столовой РязГМУ специально для нас готовили вкусные завтраки и обеды, после которых мы, полные сил, шли на практику.

Для нас была организована экскурсионная программа с целью ознакомления с культурой и историей г. Рязани, включавшая в себя поездки: в село Константиново (на Родину великого русского поэта С.А. Есенина), мемориальный музей-усадьбу академика И.П. Павлова, музей-заповедник «Рязанский кремль». Нам было очень интересно познакомиться с историей и культурой города, и мы искренне благодарим руководство РязГМУ за предоставленную нам возможность.

Что касается непосредственно нашей цели поездки в г. Рязань, для прохождения практики нам было предоставлено 3 клинические базы: ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой



медицинской помощи», ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница». Чтобы обеспечить каждого студента работой, нашу большую группу (12 человек) распределили по этим лечебным учреждениям. Каждый из нас смог в полной мере отточить свои умения в выполнении сестринских медицинских манипуляций и приобрести новые навыки.

Лично я проходила практику в I-ом хирургическом отделении ГБУ РО ГК БСМП. Я была приятно удивлена приветливостью персонала отделения и за время практики успела подружиться со всем коллективом. Мне показали устройство отделения и стационара, провели по палатам, показали оборудование и оснащение процедурных, перевязочных и операционных. А я в свою очередь рассказала об оснащении лечебных учреждений г. Витебска. Изучив все особенности отделения, я с головой окунулась в работу, старалась, как можно больше общаться с пациентами, выполнять манипуляции, которым меня учили в теории.

За время практики в г. Рязани я мастерски овладела всеми навыками медицинской сестры, за что я очень благодарна персоналу первого хирургического отделения ГБУ РО ГК БСМП.

Слава о новейшем центре симуляционного обучения РязГМУ дошла и до нашего университета, и нам, студентам 3 курса, было особенно интересно там побывать. Нас поразило количество секций, на которых происходит демонстрация и практическая отработка навыков по общему уходу за пациентами, пропедевтике внутренних болезней, хирургии, акушерству и гинекологии, стоматологии, базовой сердечно-легочно-церебральной реанимации, ультразвуковой диагностике. В центре симуляционного обучения у студентов есть уникальная возможность не просто отработать свои навыки и умения, но и сдавать экзамены в условиях, максимально приближенных к реальным. Большое количество компьютеризированных и роботизированных макетов, фантомов и тренажеров доступно не только для студентов РязГМУ, но и для ординаторов, и врачей по программе последипломного образования.

Олицетворением гостеприимства РязГМУ является ректор университета д.м.н., профессор Роман Евгеньевич Калинин, который пригласил всю нашу группу на личную встречу, чтобы удостовериться, что для нас были созданы оптимальные условия. В ходе этой беседы Роман Евгеньевич тепло отзывался о ВГМУ, он выразил желание посетить наш город и университет еще раз для укрепления отношений между нашими вузами. В завершение разговора Роман Евгеньевич пожелал нам успехов в дальнейшем обучении и научной деятельности и отметил, что двери РязГМУ всегда открыты для студентов ВГМУ.

Подводя итоги нашей поездки, мы хотели бы поблагодарить нашего ректора, д.м.н., профессора А.Т.Щастного и администрацию РязГМУ за предоставленную возможность поучаствовать в программе по обмену студентами. И мы искренне надеемся на развитие плодотворных и дружеских отношений между нашими университетами в дальнейшем.

*А. Назарук,  
студентка 4-го курса лечебного факультета ВГМУ*

В целях реализации принципа «образование через всю жизнь» в Витебском государственном медицинском университете принята и успешно реализуется программа непрерывного медицинского образования: от работы факультета довузовской подготовки через совершенствование системы додипломного образования к послевузовской подготовке и переподготовке медицинских кадров.

## **ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА В ПОСЕЛКЕ ЛЕМБОЛОВО ПОД САНКТ-ПЕТЕРБУРГОМ**

Во второй раз 9 лучших студентов 3 курса фармацевтического факультета в период с 5 по 18 июля 2016 года прошли фармакогностическую практику на базе питомника лекарственных растений Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии по приглаше-

нию ректора академии Игоря Анатольевича Наркевича.

Студентам оказали теплый прием и в первый день по дороге на питомник показали ряд достопримечательностей Санкт-Петербурга. На питомнике с нами встретился проректор по воспитательной работе Владимир Геннадьевич Лужанин, который подчеркнул важность сотрудничества между нашими университетами и оказал большую помощь в организации быта и досуга студентов.

Во время практики студенты полностью выполнили учебную программу, освоили принципы гербаризации, заготовки и сушки лекарственного растительного сырья, ознакомились с дикорастущими лекарственными растениями Карельского перешейка и коллекцией растений, выращиваемых на питомнике, а также современными технологиями культивирования лекарственных растений и освоили некоторые из используемых приемов. Руководством академии для студентов была организована обзорная экскурсия по Санкт-Петербургу с посещением Петропавловской крепости.

Со студентами из академии наши ребята проводили свободное время, играли в спортивные игры, устраивали совместные вечера у костра.



В целом практика оставила незабываемые впечатления и позволила студентам получить большой опыт в культивировании и заготовке лекарственных растений.

Выражаем большую благодарность руководству нашего Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета и Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии за предоставленную возможность принять участие в программе международного обмена студентами.

*Н.В. Корожан, руководитель группы*

ВГМУ активно сотрудничает с зарубежными учебными заведениями России и Казахстана в области студенческих обменов. В 2016-2017 учебном году на клинических базах ВГМУ летнюю практику прошли студенты Кировской и Карагандинской государственных медицинских академий, Университета Астана, Рязанского, Самарского, Дагестанского государственных медицинских университетов. На практику было принято более 60 студентов. В свою очередь студенты лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов ВГМУ имели возможность пройти практику в Рязанском и Самарском государственных университетах, Кировской государственной медицинской академии и Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии.

## **ФАКУЛЬТЕТ «ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ»**

На сегодняшний день сложилась ситуация необходимости развития образовательного социального проекта, направленного на медико-психологическую и социальную реабилитацию населения и межведомственного взаимодействия между учреждениями и организациями.

В 2015 году в рамках Программы поддержки Беларуси Федерального правительства Германии для продвижения формального и неформального образования для взрослых Территориальный Центр социального обслуживания населения Первомайского района г. Витебска стал координатором регионального проекта по Витебской области «Обучающийся регион: образование для всех поколений».

Данный проект дал толчок для создания на базе Центра «Народного Социального Университета» как культурно просветительской площадки, который объединяет формальное и неформальное образование и способствует удовлетворению индивидуальных образовательных потребностей населения города. Процесс обучения представлен на сегодняшний день 20-ю образовательными курсами.

Одним из востребованных слушателями стал и созданный на базе кафедры медицинской реабилитации ВГМУ и Центра факультет «Здоровьесбережение».

Основное направление работы факультета – формирование у населения мотивации на здоровый образ жизни, практическое ознакомление с современными диагностическими и восстановительными технологиями. На сегодняшний день практическое обучение проходит группа людей старшего возраста и разрабатывается программа для слушателей трудоспособного возраста.

В рамках работы факультета организован и работает новый междисциплинарный медико-социальный проект волонтерского движения «Санаторий на дому». В нем участвуют подготовленные студенты ВГМУ и сотрудники Центра.

В 2016 году по результатам голосования международного компетентного жюри в номинации «Социально ответственный брэнд» категории «Активная социальная позиция» Центр получил бронзовую медаль. В профессиональной номинации в категории «Наука и образование» «Народный социальный университет», в котором была отражена и работа факультета «Здоровьесбережение» получил диплом финалиста.

*Т.Л. Оленская, к.м.н., доцент,  
зав. кафедрой медицинской реабилитации ВГМУ*

## 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 приставочные 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 пристатейных 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 24x40 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 05.08.2016 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,04

Тираж 200 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.