



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

2017
Том 16
№3



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 16

№3

2017

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

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году.

Учредитель и издатель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ)

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;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, 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. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Коноров М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Косых А.А. – д.м.н., профессор, г.Киров, Россия;
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;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, 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.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор, г.Смоленск, Россия;
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев 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;
Краснюк И.И. – д.ф.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Кулик С.П. – к.филос.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;
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;
Матлавска И. – профессор, г.Познань, Польша;
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;
Осочук С.С. – д.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Бад-Гарцбург, Германия;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
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.

Секретариат:

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

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
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

© Витебский государственный медицинский университет, 2017

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

VESTNIK of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 16

No. 3

2017

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

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

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

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

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;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, 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, 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;
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;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Podpalov V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Snezhitskiy V.A. – 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;
Krasnyuk I.I. – PhD, MD (Pharmacy), 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;
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;
Matlavskaya I. – professor, Poland;
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;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrukunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

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

The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration № 108, dated 22.04.2009.

© Vitebsk State Medical University, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Лятос И.А., Семенов В.М., Дмитраченко Т.И.,
Юпатов Ю.Г., Редненко В.В.

Парентеральные вирусные гепатиты
в вооруженных силах Республики
Беларусь (состояние проблемы выявления
военнослужащих, инфицированных вирусами
гепатитов В и С)

Акушерство и гинекология

Парамонова Н.С., Карчевский А.А.,
Вежель О.В., Кривецкий Д.С.

Особенности течения хронических гастритов у
детей с дисплазией соединительной ткани

Хирургия

Завада Н.В., Волков О.Е., Рябцева С.Н.,
Швед И.А.

Ушивание разрыва тонкой кишки эвертированным
механическим швом с использованием
амниотической мембраны как метод
профилактики спаечной болезни брюшной
полости (экспериментальное исследование)

Волков О.Е., Завада Н.В., Ладутко И.М.

Экспериментальное обоснование применения
метода ушивания разрыва тонкой кишки
эвертированным механическим швом с
использованием амниотической мембраны

Травматология и ортопедия

Дейкало В.П., Болобошко К.Б., Толстик А.Н.,
Аскерко Э.А., Крылов А.И., Ходьков Е.К.

Сухожильно-мышечные транспозиции в
реабилитации пациентов с нарушениями функции
кисти и пальцев

Трансплантология и искусственные органы

Зыблева С.В., Зыблев С.Л., Свистунова Е.А.,
Кабешев Б.О., Злотникова М.В.

Клинико-генетические особенности реципиентов
аллотрансплантата почки

Онкология

Котов А.А.

Непосредственные результаты адъювантной

CONTENTS

Review

Lyatos I.A., Semenov V.M., Dmitrachenko T.I.,
Yupatov Y.G., Rednenko V.V.

Parenteral viral hepatitis in the Armed Forces of
the Republic of Belarus, the state of the problem of
identifying soldiers infected with hepatitis B and C

Obstetrics and gynecology

Paramonova N.S., Karcheuskii A.A.,
Vezhal V.V., Kryvetski D.S.

The peculiarities of chronic gastritis course in
children with connective tissue dysplasia

Surgery

Zavada N.V., Volkov O.E., Ryabtseva S.N.,
Shved I.A.

Small intestinal rupture stitching up with everted
mechanical suture covered with amniotic membrane
as a method for adhesions prevention in the
abdominal cavity (the experimental study)

Volkov O.E., Zavada N.V., Ladutko I.M.

Experimental substantiation of applying the method
of stitching up small intestine ruptures with everted
mechanical suture using amniotic membrane

Traumatology and orthopedics

Deykalo V.P., Balaboshka K.B., Tolstik A.N.,
Askerko E.A., Krylov A.I., Khadzhou Y.K.

Tendon-muscle transpositions in the rehabilitation
of patients with dysfunctions of the hand and fingers

Transplantology and artificial organs

Zybleva S.V., Zyblev S.L., Svistunova E.A.,
Kabeshev B.O., Zlotnikova M.V.

Clinical and genetic peculiarities of renal allograft
recipients

Oncology

Kotau A.A.

Short-term results of adjuvant chemoradiotherapy for

химиолучевой терапии местнораспространенного
рака желудка

locally advanced gastric cancer

Лучевая диагностика, лучевая терапия

Бондаренко В.М., Пиманов С.И.

Воспроизводимость ультразвуковых методов
определения количества висцеральной жировой
ткани

73

Radiodiagnosis and radiotherapy

Bondarenko V.M., Pimanov S.I.

Reproducibility of ultrasound methods of determining
visceral adipose tissue amount

Стоматология

Карпук И.Ю.

Клиническое значение определения
кортизола, калия и IgE-антител у пациентов
с непереносимостью стоматологических
материалов

82

Dentistry

Karpuk I.Y.

The clinical importance of determining cortisol,
potassium and IgE-antibodies in patients with
intolerance to dental materials

Технология получения лекарств.

Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Организация фармацевтического дела

Довнар А.Г., Ржеусский С.Э.

Антимикробная активность геля хлоргексидина
биглюконата, предназначенного для лечения
кандидоза полости рта

91

Technology of drugs production.

Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy.

Organization of pharmacy

Dounar H.G., Rzhеuski S.E.

Antimicrobial activity of the gel with chlorhexidine
digluconate intended for the treatment of oral
candidiasis

Юбилей

К юбилею Владимира Николаевича Шиленка.
80 лет со дня рождения

98

Jubilee

To the 80-th anniversary of V.N. Shilenok

Новости

101

News

Правила для авторов

106

Instructions for authors

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В ВООРУЖЕННЫХ СИЛАХ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ (СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С)

ЛЯТОС И.А., СЕМЕНОВ В.М., ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ЮПАТОВ Ю.Г., РЕДНЕНКО В.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 7-20.

PARENTERAL VIRAL HEPATITIS IN THE ARMED FORCES OF THE REPUBLIC OF BELARUS (THE STATE OF THE PROBLEM OF IDENTIFYING SOLDIERS INFECTED WITH HEPATITIS B AND C)

LYATOS I.A., SEMENOV V.M., DMITRACHENKO T.I., YUPATOV Y.G., REDNENKO V.V.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):7-20.

Резюме.

В статье представлен обзор современных публикаций и исследований по эпидемиологии и диагностике вирусных гепатитов, передающихся половым и парентеральным путем (гепатитов В и С). Существует проблема активного выявления парентеральных вирусных гепатитов среди призывников и военнослужащих. Вирусные гепатиты обнаруживаются случайно при лечении или обследовании по иным заболеваниям. Среди военнослужащих имеются факторы риска распространения парентеральных вирусных гепатитов специфических для армии (татуировки, высокий уровень микротравматизма, высокий уровень организованности воинского коллектива и др.). Является актуальным определение распространенности серологических маркеров вирусных гепатитов В и С в рандомизированной популяции призывного контингента и военнослужащих в различные периоды срочной службы. Определение генотипов ВГС среди военнослужащих одного воинского коллектива позволит систематизировать знания об эпидемическом процессе данной инфекции среди военнослужащих. Раннее выявление больных с парентеральными вирусными гепатитами позволит своевременно проводить лечение и противоэпидемические мероприятия, что значительно снизит затраты на оказание медицинской помощи.

Ключевые слова: эпидемиология, парентеральные вирусные гепатиты, рандомизированная популяция, воинский коллектив.

Abstract.

The article presents review of modern researches and publications on the epidemiology and diagnosis of viral hepatitis that are transmitted sexually and parenterally (hepatitis B and C). There is a problem of active identifying parenteral viral hepatitis among military recruits and soldiers. Viral hepatitis is detected as a chance find in the treatment or examination for other diseases. There are specific risk factors for the army spread of parenteral viral hepatitis among military personnel (tattoos, high level of microtraumatism, close contacts in a military collective, etc.). To determine the prevalence of serological markers of viral hepatitis B and C in the randomized population of conscripts and soldiers in different periods of military service is urgent. The determination of HCV genotypes among soldiers of one military team will allow to systematize the knowledge about the epidemic process of this infection among servicemen. Early detection of patients with parenteral viral hepatitis will enable timely treatment and antiepidemic measures. This will significantly decrease the costs of medical care.

Key words: epidemiology, parenteral viral hepatitis, randomized population, military collective.

Состояние проблемы парентеральных вирусных гепатитов

Одной из самых актуальных проблем охраны здоровья современного общества являются хронические вирусные гепатиты (ХВГ). Это обусловлено высоким уровнем заболеваемости и их повсеместным распространением. Согласно расчетным данным ВОЗ, смертность от заболеваний печени вирусной природы составляет 2,7%, 78% цирроза печени и 57% гепатоцеллюлярного рака приходится на HBV- и HCV-инфекцию. В мире насчитывается около 2 миллиардов человек (т.е. 1/3 мировой популяции), у которых имеются серологические маркеры HBV-инфекции (в том числе перенесенной), из них маркеры хронической инфекции – у 350 миллионов инфицированных вирусом гепатита В (ХГВ). Порядка 130-170 миллионов человек страдают хроническим гепатитом С (ХГС) [1, 2].

Российские авторы отмечают, что среди всех инфекционных заболеваний в России на вирусные гепатиты приходится наибольший экономический ущерб, а по общим затратам на лечение и диагностику уступают только ОРЗ и гриппу. Кроме актуальности с точки зрения эпидемиологии, латентные гепатотропные инфекции ставят трудно решаемые задачи и перед практикующими врачами, так как длительная персистенция возбудителей приводит к высокой частоте хронизации. Это на протяжении длительного времени может не вызывать жалобы на самочувствие у больных, что приводит к запоздалому обращению к врачу

и позднему выявлению заболевания, и как следствие ограничивает диагностические и лечебные возможности врача-специалиста [3].

В последнее десятилетие происходило изменение уровня заболеваемости и этиологической структуры ХВГ вследствие воздействия множества факторов: рост заболеваемости гепатитом В, использование новых методов диагностики и регистрации гепатита С, возникновение и прогрессирующее увеличение числа микстгепатитов, улучшение диагностики и регистрации ХВГ. Вирусный гепатит как медицинская проблема выросла до общегосударственных масштабов, инфекции приобрели угрожающие размеры и представляют реальную угрозу для здоровья человеческой популяции [3].

Большое количество авторов считает, что официальная статистика регистрирует лишь видимую часть «айсберга», так как большинство случаев острых и хронических форм вирусных гепатитов протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями и остается вне поля врачебной диагностики [4, 5]. Показатели «носительства» вирусных гепатитов в несколько раз превышают показатели заболеваемости острыми и хроническими формами заболевания [4].

Наиболее распространенным этиологическим фактором хронических гепатитов является HBV, HCV инфекция, в то время как роль других гепатотропных вирусов в формировании хронических гепатитов практически не доказана [1, 6].

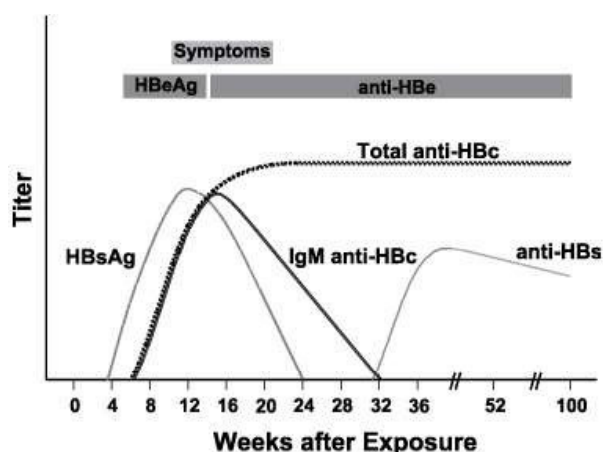


Рисунок 1 – Типичная последовательность серологических маркеров у больных острым гепатитом с развитием симптомов (Horvat, R. T., and Tegmeier, G. E., 2007) [7].

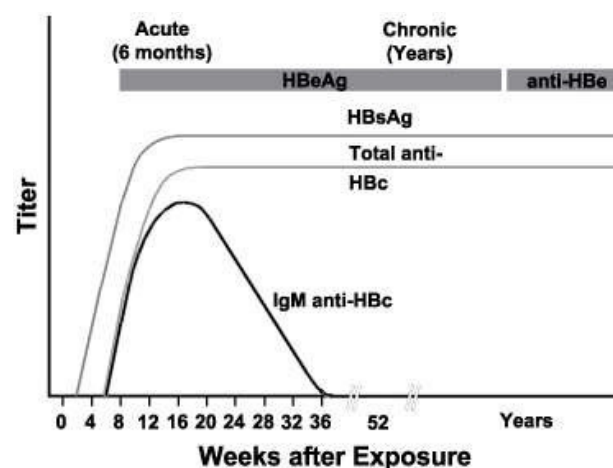


Рисунок 2 – Типичная последовательность серологических маркеров у больных гепатитом, который прогрессирует в хроническую форму (Horvat, R.T., and Tegmeier, G. E., 2007) [7].

Основным диагностическим маркером ВГВ является HBsAg. Другими важными маркерами вирусного гепатита В являются HBeAg и HBcAg. Сроки появления антител после заражения при остром и хроническом гепатите показаны на рисунках 1 и 2.

У пациентов с хроническим гепатитом HBsAg и IgG анти-HBc устойчиво обнаруживаются как правило всю жизнь. HBeAg является временным маркером у пациентов с гепатитом В [7].

Определение HBsAg осуществляется методами иммуноферментного анализа (ИФА), флюороиммунного анализа (ФИА), иммуногистохимического выявления антигенов вирусов в биоптатах печени методом флюоресцирующих антител (МФА), а также мембранным экспресс-методом. Антитела к HBsAg (анти-HBs) являются маркером, который сигнализирует о ранее перенесенной инфекции либо наличии поствакцинального иммунитета [8].

Но существует несколько форм, при которых HBsAg не определяется. Первая характеризуется мутациями в preS/S генах, изменяющими аминокислоты в главной антигенной детерминанте «а». Подобные мутации позволяют избежать поствакцинального иммунного ответа («escape»-мутант). При такой инфекции сохраняются все синдромы, характерные для хронического гепатита. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) показывает наличие вируса в крови [9]. Вторая характеризуется отсутствием HBsAg, лабораторных синдромов. ПЦР исследования крови в таких случаях показывают минимальную нагрузку либо ее отсутствие. Морфологические изменения у таких пациентов могут отсутствовать. Однако при воздействии иммунносупрессивной терапии, ВИЧ инфекции у таких лиц вновь возникают все синдромы, характерные для активной инфекции. Возможная причина такого поведения вируса

связана с нарушенной секрецией HBsAg вследствие мутации [10].

HBeAg представляет собой диагностический маркер, ассоциированный с высокой инфекционностью крови, активной репродукцией вируса гепатита В и риском перинатальной передачи возбудителя. Выявление антител к HBeAg свидетельствует о завершении активной репродукции вирусных частиц и начале стадии реконвалесценции (за исключением мутантных форм вируса) [8, 11].

Для выявления HBcAg применяется преимущественно иммуногистохимическое выявление антигенов вирусов в биоптатах печени. Наличие HBcAg в гепатоцитах свидетельствует об активной репродукции вирусных частиц. Антитела к HBcAg класса М (анти-HBc IgM) могут выявляться через 1-2 недели после появления HBsAg и находятся в крови от 2 до 18 месяцев у пациентов с острым вирусным гепатитом В и у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В при реактивации инфекции. Суммарные антитела к HBcAg и составляющие их антитела класса G появляются после анти-HBc IgM и длительно (часто пожизненно) определяются у переболевших острым вирусным гепатитом В, пациентов с хронической формой заболевания [8, 12].

Для диагностики ВГС используется определение суммарных специфических антител (далее – анти-HCV) и антител класса IgG (далее – анти-HCV IgG) методами ИФА, ФИА и мембранным экспресс-методом [8].

Проявление маркеров во времени при моноинфекции вирусного гепатита С (ВГС) представлено в таблице 1.

Определение в крови анти-HCV и анти-HCV IgG свидетельствует о наличии в настоящее время или перенесенной ранее инфекции. Первично положительное обнаружение анти-HCV и

Таблица 1 – Серологические маркеры при остром гепатите С [12]

Серологические маркеры	Период болезни				Период выздоровления	Серологический статус после выздоровления
	Начало инкубационного периода	Конец инкубационного периода	Острая фаза заболевания			
			Активная репликация ВГС	Конец фазы репликации ВГС		
	Длительность					
	4-12 нед.	1-2 нед.	2 нед. – 3 мес.		3-6 мес.	годы
ВГС-РНК	–	+	+	–	–	–
Анти-ВГС IgM	–	–	–/+	+/–	–	–
Анти- ВГС IgG	–	–	–/+	+	+	+/–

анти-HCV IgG необходимо в обязательном порядке подтвердить повторным взятием для анализа. Выявление антител вируса гепатита С класса М (далее – анти-HCV IgM) методом ИФА свидетельствует об активной репродукции вирусных частиц. Первично положительный результат выявления анти-HCV IgM подтверждается проведением повторного исследования. В случае элиминации вируса анти-HCV IgM исчезают в течение 2 месяцев [8, 13].

Огромное диагностическое значение имеет определение капсидного антигена вируса гепатита С (далее – core-HCV). Его определение в сыворотке крови методом ИФА или в биоптате печени методом МФА указывает на активную репродукцию вируса [8].

Стандартом диагностики определения наличия РНК вируса гепатита С является метод ПЦР, так как на данный момент отсутствуют надежные методы культивирования вируса гепатита С [8, 16].

Скрининговая диагностика вирусного гепатита С основана на выявлении антител к структурным и неструктурным белкам вируса методом иммуноферментного анализа (ИФА). В настоящее время скрининг рекомендуется проводить с использованием тест-систем третьего поколения (позволяют выявлять антитела к NS5B), которые исключают ложноотрицательные результаты ИФА, свойственными тест-система первого и второго поколения. Однако необходимо учитывать, что анти-HCV в крови могут появляться в срок до 6 месяцев после инфицирования (в среднем через 12 недель) [13]. У некоторых пациентов период образования антител к HCV составляет один год. Около 20% больных хроническим HCV могут быть серонегативными в связи с тем, что в их крови определяются низкие титры анти-HCV антител на фоне иммунодефицита или иммуносупрессивной терапии [14]. Антитела могут не быть обнаружены у иммунокомпрометированных лиц (пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию либо у больных ВИЧ-инфекцией) [15].

Метод ИФА является методом выбора для скрининга обследуемых на наличие ВГС [13, 16]. В алгоритм этиологической диагностики ХВГ наряду с маркерами ХВГ В и С необходимо включать методы ПЦР диагностики ДНК HBV и РНК HCV [17], что не всегда выполняется в связи с дороговизной исследования [1]. Вместе с тем, при использовании современных методов диагности-

ки в 5-25% случаев природа острых и хронических гепатитов остается нераспознанной [18].

Кроме этого, многие ученые отмечают, что у пациентов с РНК HCV антитела класса Ig М к HCV были выявлены в 66% случаев, в то же время в сыворотках с отрицательными ПЦР-данными антитела класса Ig М к HCV были выявлены в 26% случаев, что свидетельствует либо о ложноположительных результатах, либо о колеблющейся виремии, либо о внепеченочной репликации вируса [16].

Значительно различается частота встречаемости серологических маркеров вирусных гепатитов в различных регионах мира. Результаты исследований показали существенные различия в частоте выявления антител к HCV в различных регионах России у безвозмездных доноров крови: 0,7-1,1% в Центральном регионе, 1,2% – в Северо-Западном, 2,8% – в Уральском, 4,5% – в Северо-Кавказском [19].

Механизмами инфицирования парентеральными вирусными гепатитами (ПВГ) являются: естественный (вертикальный), контактно-гемоконтактный и искусственный (искусственный). Контактно-гемоконтактный механизм реализуется при половых контактах (через кровь, сперму, вагинальный секрет), прямом соприкосновении с поврежденными кожными или слизистыми покровами, бытовом парентеральном инфицировании (опосредованный контакт через общие бритвенные, маникюрные приборы, расчески, зубные щетки, другие предметы, использование которых сопряжено с повреждением кожи или слизистых). В Республике Беларусь в группу риска профессионального заражения входят обучающиеся по профилю образования «Здравоохранение», медицинские работники, работники других специальностей, которые в процессе своей деятельности имеют контакт с кровью и её компонентами или другими биологическими материалами человека [8].

CDC США рекомендует рутинное HCV тестирование лицам, имеющим риск заражения, включая медицинских работников, сотрудников, оказывающих медицинскую помощь в экстремальных ситуациях (emergency medical), сотрудникам общественной безопасности (public safety workers) (спасателям, сотрудникам полиции, социальным работникам и др.) после повреждения кожи и слизистых, а также контакта с кровью [20]. Аналогичные рекомендации даются и в Республике Беларусь медицинским работникам,

сотрудникам МЧС, милиции, пожарной службе в случае ранения острыми предметами или попадания на слизистую оболочку крови с вероятностью инфицирования вирусом гепатита С [21].

Оптимальной стратегией выявления HCV-инфекции является скрининг различных популяций на наличие в анамнезе факторов риска и последующее тестирование отдельных лиц с установленными факторами риска. При тщательном опросе и сборе анамнеза выявить факторы риска развития HCV-инфекции удастся в 90% случаев [22, 23].

Кроме основных путей заражения HCV-инфекцией, авторы не исключают возможность заражения путем использования одной зубной щетки и бритвы. К другим предполагаемым путям передачи HCV относятся некоторые разновидности народной медицины (например акупунктура), а также выполнение пирсинга и татуировок [23].

Парентеральные вирусные гепатиты в Республике Беларусь

В Республике Беларусь на протяжении 10 лет отмечался постоянный рост заболеваемости хроническими вирусными гепатитами с 8,8 на 100 тыс. населения в 1996 г. до 26,34 на 100 тыс. населения в 2005 г. [2]. В этиологической структуре ПВГ удельный вес заболеваний, вызванных вирусом гепатита В, за последние годы последовательно уменьшался и к 2012 г. 75% вновь выявленных ПВГ в республике были вызваны вирусом гепатита С (2003 г. – 64%). При условии сохранения и расширения континген-

тов, подлежащих вакцинации против гепатита В, доминирование гепатита С в этиологической структуре будет возрастать. Наиболее поражаемыми возрастными группами при ПВГ являются подростки и взрослые (15-40 лет), их удельный вес в РБ составляет 75%, проживающие преимущественно в городах (около 90%). Показатели заболеваемости различными формами ПВГ в этих возрастных группах выше, чем среди совокупного населения республики, что обусловлено действием преимущественно полового и возрастающей ролью наркозависимого путей передачи инфекции (рис. 3) [1, 24, 25].

Проведение вакцинации против вирусного гепатита В позволило за последние 10 лет снизить уровень заболеваемости острым гепатитом В в 4,8 раза (с 5,9 до 1,22), и рассматривать в настоящее время Беларусь как страну с низким уровнем распространения острого вирусного гепатита В (менее 2% населения). Динамика распространения носительства HBsAg в период проведения вакцинации приобрела выраженную направленность к снижению (со средним темпом минус 9%), динамика заболеваемости хроническим гепатитом В (ХГВ) все еще имеет стабильную тенденцию (0,17%) к росту [25].

Уровень хронического вирусного гепатита В обусловлен высокими показателями заболеваемости в довакцинальный период, а также наличием значительного числа хронических источников инфекции среди взрослого населения республики [25].

В 2012 г. по сравнению с 2011 г. в Республике Беларусь, снизились показатели острого

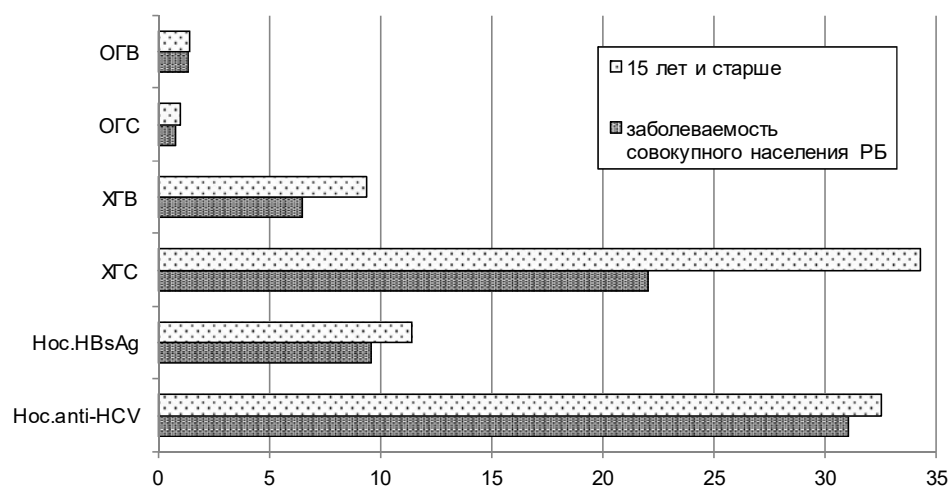


Рисунок 3 – Средние многолетние показатели заболеваемости ПВГ за 2007-2012 гг. среди взрослого (15 лет и старше) и совокупного населения Республики Беларусь (на 100 тыс. населения) [26].

гепатита В (на 9%) и носительства вируса гепатита С (на 9,1%), вместе с тем показатели заболеваемости хроническими гепатитами В и С возросли (на 22% и 32% соответственно), уровни носительства HBsAg (9,62 и 9,78) и острого гепатита С (0,78 и 0,82) достоверно не изменились [25].

Генотипирование ВГС имеет большое значение в эпидемиологических исследованиях. На сегодняшний день известно 6 основных генотипов ВГС более чем с 60 субтипами [26].

Генотипы различают по чувствительности к лечению интерфероном, по виремии (содержание вируса в крови) и географическому распространению. Наибольшее распространение имеют генотипы 1a, 1b, 2a, 2b и 3a. Они доминируют в Европе, Северной Америке, Азии и Океании. В Европейских странах на долю генотипа 1b приходится 50 – 91% (Германия – 59%, Бельгия – 65%, Венгрия – 84%, Италия (Сицилия) – 91%), а генотипа 1a – не более 40 % (Германия – 32%, Дания – 40%, Франция – 35 %). В США превалирует генотип 1a, который получил название «американский генотип ВГС». Частота выявления генотипов 1a и 1b в США в среднем составляет 37% и 30% соответственно. Все остальные генотипы ВГС встречаются не более чем в 10% случаев. В Японии, Тайване, Китае (особенно в Южном Китае), Сингапуре, Индонезии и Южной Корее чаще выявляют генотип 1b, так называемый японский генотип ВГС. На Филиппинах частота выявления генотипа 1a достигает 54, 5% [27].

В результате применения генотипирования ВГС при изучении распространения гепатита С в разных группах населения были отмечены различия в частоте выявления того или иного генотипа в зависимости от пути инфицирования [28]. На территории Республики Беларусь также проводится молекулярно-генетический мониторинг вируса гепатита С [28, 29].

Установлено, что на территории Беларуси в популяции пациентов с моноинфекцией ВГС и коинфекцией ВГС и ВИЧ преобладают генотипы 1b (53%) и 3a (27,1%) вируса. В то же время в Гродно и Гродненской области чаще выявляют генотип 1a (40%). Распространенность в Беларуси различных генотипов ВГС представлена на рисунке 4.

Полученная карта распределения генотипов ВГС в республике соответствует данным о распространенности этих генотипов в Западной Европе, России, Эстонии и Грузии [30, 31]. В то же время необходимо отметить, что частота

выявления генотипа 1b в России в 1997 г. была в 4 раза выше, чем генотипа 3a [32]. Аналогичные данные получены в Минске и Витебске, где частота выявления генотипа 1b по сравнению с генотипом 3a в 2,8-3,7 раза выше, чем в других регионах страны [28].

Парентеральные вирусные гепатиты в Вооруженных Силах

Актуальность проблемы парентеральных гепатитов актуальна как для гражданского здравоохранения, так и медицинской службы Вооруженных сил (ВС). Как показал анализ потерь в период ведения боевых действий в Афганистане, до 30% небоевых санитарных потерь приходилось на данные заболевания [33].

Согласно результатам национального обследования, проводимого в США (NHANES III), распространение антител к HCV в общей популяции населения США составило 1,8% [34]. В то же время среди ветеранов военных конфликтов наличие антител к HCV значительно превышало их распространение среди общей популяции страны и находилось в диапазоне от 6,6% до 35% [35, 36]. Медицинская служба ВС США сообщила, что с 2000 по 2010 г. было выявлено 1484 случая хронической HBV-инфекции и 2738 больных ХГС [37].

Актуальность проблемы парентеральных вирусных гепатитов для ВС определяется высоким уровнем заболеваемости, трудностями ранней диагностики, недостаточностью средств



Рисунок 4 – Распространенность различных типов ВГС в Беларуси [28].

специфической профилактики, дорогостоящим лечением и неблагоприятным исходом [38].

Российские авторы отмечают, что одной из основных проблем инфекционной службы российской армии в мирное время является стабильно высокий уровень заболеваемости военнослужащих ХВГ. С 2007 по 2009 г. доля хронических вирусных гепатитов в структуре всей инфекционной патологии в ВС РФ увеличивалась (в 2007 г. – 2,1%, в 2008 г. – 2,3%, в 2009 г. – 2,5%). Особенно значимо повышалась заболеваемость среди военнослужащих контрактной службы (в 2007 – 5,2%, в 2008 г. – 5,8%, в 2009 г. – 6%). С 2010 г. наметилась тенденция к снижению заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в структуре инфекционной патологии в целом: 1,2% – в 2010 г., 0,8% – в 2011 г. и у военнослужащих контрактной службы в частности: 4% – в 2010 г., 2,8% – в 2011 г. [39].

Авторами приводятся данные о структуре хронических гепатитов среди военнослужащих Вооруженных сил (ВС) России: пациенты с ХГС – 71,5%, с ХГВ составили 23,9%, хронические микст-гепатиты В+С – 1%, В+D – 0,8%) и В+С+D – 0,3%, у 2,5% военнослужащих с хроническим гепатитом причина поражения печени установлена не была [39].

Большинство случаев первого выявления маркеров ХВГ у военнослужащих России приходилось на 1999-2008 гг. – 80%, на 2008-2011 гг. – 15% и 5% было выявлено до 1999 г. Обнаружение антител к ВГС у военнослужащих происходит случайно при обследовании или при лечении больных по поводу других заболеваний. Диагностика HCV-инфекции сопряжена с трудностями, требует комплексного подхода и достаточного уровня лабораторного оснащения. В настоящее время сведения о распространенности HCV-инфекции в войсках отсутствуют [40].

Иммуноферментное тестирование пациентов различных отделений некоторых военных госпиталей и клиник Военно-медицинской академии выявило наличие маркеров ВГС у 9,4% пациентов в общетерапевтических отделениях и у 9,6% – в общехирургических стационарах. По материалам Военно-медицинской академии России скрининг на маркеры гепатитов в период призыва показал частоту выявления антитела к ВГС от 2,45% в 2002 году до 0,65% в 2004 году.

Другие авторы на базе 301 окружного военного клинического госпиталя России определили серологические маркеры вирусных гепатитов В и

С. Обследованию подвергались пациенты как по показаниям, так и в рамках скринингового обследования, имеющие право на лечение в военных лечебных учреждениях. В среднем в период с 2001 по 2006 годы частота обнаружения антител к ВГС составила $5,4 \pm 0,08\%$. Авторы обращают внимание на большую инфицированность военнослужащих по призыву [40].

По данным военно-врачебной комиссии Военного комиссариата Республики Башкортостан, при проведении исследований крови в 1999 году из 7200 призывников маркеры вирусных гепатитов В и С были обнаружены у 726 человек, что составило 10,1% от общего числа обследованных. Из них у 40,2% были выявлены маркеры вирусного гепатита В, у 55,7% – вирусного гепатита С, в 4,1% случаев – сочетание этих маркеров.

По мнению авторов, накопленный опыт проведения контрольных медицинских освидетельствований доказывает, что зачастую шаблонные скрининговые исследования на HBsAg или суммарные анти-ВГС даже в сочетании с биохимическими и эхографическими исследованиями недостаточны для установления диагноза хронического вирусного гепатита. Для верного принятия экспертного решения о годности к военной службе призывника с подозрением на хронический вирусный гепатит кроме биохимических и эхографических исследований необходимо выполнить следующие виды исследований:

1. Развернутый иммуноферментный анализ – HBsAg, анти-HBsAg, IgM и IgG к HBcAg, HBeAg и анти-HBeAg; IgM и IgG к ВГС-инфекции раздельные, а не суммарные.

2. При положительных маркерах выполнить подтверждающий тест – ПЦР (обнаружение ДНК ВГВ или РНК ВГС) [41].

Интересны данные авторов, приводящих этиологическую структуру вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных военнослужащих, которая представлена гепатитами В и С и их сочетанием. На долю моно-НС-вирусной инфекции, подтвержденной обнаружением только антител к вирусу гепатита С, пришлось 45,9%, из них с признаками репликации – наличием антител калсса М (анти HCV IgM) и положительной ПЦР (РНК HCV) – 16,4%. Удельный вес моно-НВ-вирусной инфекции, репликативного варианта, подтвержденного обнаружением HBsAg, антитела класса М к HBsAg (анти HBc IgM) и положительной ПЦР (ДНК HBV), составил 1,65%. Более чем у

половины обследованных выявлен микстгепатит В+С. По результатам исследований маркеры репликации только HCV, свидетельствующие о реактивации HCV-инфекции, выявлены у 19,7% обследованных с вирусным микстгепатитом В+С, а маркеры репликации только вирусного гепатита В (HBV), свидетельствующие о репликативном варианте течения HBV-вирусной инфекции, у 11,5% пациентов микстгепатитом В+С [38].

В большей части регионов Российской Федерации уровень заболеваемости молодежи допризывного и призывного возраста превышает средние показатели в 10-15 раз. При обследовании доноров в воинских коллективах различные авторы сообщают о 7-10% инфицированности военнослужащих по призыву (далее – военнослужащих) вирусами гемоконтактных гепатитов.

Основным мероприятием, препятствующим распространению HBV- и HCV-инфекций в воинских коллективах, является раннее обнаружение военнослужащих, инфицированных возбудителями гепатитов В и С. Течение HBV- и HCV-инфекций, обнаруженных при ИФА-скрининге военнослужащих, характеризуется преимущественно отсутствием субъективных и объективных клинических симптомов. При этом биохимические показатели, как правило, находятся в пределах нормы, за исключением незначительных проявлений цитолитического синдрома.

Российский автор утверждает, что внедрение ИФА-скрининга на HBsAg и анти-HCV у призывников способствует значительному (более 20 тыс. российских рублей) снижению уровня затрат на каждого больного в год, выявленного в период прохождения военной службы. Автором показано, что в ВС России ранняя диагностика хронических форм HBV- и HCV-инфекций является важным мероприятием по профилактике этих заболеваний, а также наркомании в воинских коллективах.

Исследования авторов из США показали, что основными причинами инфицирования вирусом гепатита С среди ветеранов военных конфликтов является употребление инъекционных наркотиков, медицинские процедуры (переливание крови), образ жизни (широкий круг половых партнеров), при этом авторами выявлена связь с инфицированием и татуировками [42].

Необходимо обратить внимание на работу, в которой анализируется роль пирсинга и татуировок на распространение гепатита С. Авторами показано, что, хотя татуировки не доказаны как

фактор риска распространения гепатита С в Соединенных Штатах, они обнаружили достоверную связь ($p < 0,01$) с наличием татуировок и серопозитивностью к HCV-инфекции даже после корректировки на внутривенное употребление наркотиков. К сожалению, авторы не указали информацию о том, как татуировки были приобретены (например, профессиональная установка или кустарная сослуживцами). Некоторое количество серопозитивных к HCV-инфекции не имели других факторов риска, кроме наличия татуировок, выполненных в период прохождения воинской службы [42].

Не менее актуальна проблема парентеральных вирусных гепатитов в Вооруженных Силах Республики Беларусь (ВС РБ). В работах ряда отечественных авторов на протяжении последних лет отмечается значительный и стойкий рост увольняемости военнослужащих из рядов ВС РБ с хроническим гепатитом. По данным 432 Главного военного клинического медицинского центра (ГВКМЦ), ежегодно увеличивается количество военнослужащих, признанных негодными к службе в ВС РБ по причине хронического гепатита (рис. 5) [1, 43].

В ВС РБ можно выделить 2 категории военнослужащих, имеющих определенные отличия между собой в условиях военной службы, системе медицинского обследования и освидетельствования: военнослужащие по контракту (офицеры, прапорщики, сержанты и солдаты по контракту) и военнослужащие по призыву. Большинство уволенных по причине хронического гепатита составляют военнослужащие срочной военной службы (около 85%), офицеры и прапорщики – около 15% [43].

Данное соотношение объясняется авторами тем, что военнослужащие срочной военной службы с диагнозом «хронический гепатит» негодны к военной службе в мирное время, вне зависимости от степени активности хронического гепатита. Военнослужащие, проходящие военную службу по контракту, признаются негодными к военной службе при наличии фиброза не менее 2 стадии или умеренной степени некровоспалительной активности [43].

Заболеваемость вирусными гепатитами в ВС РБ не сокращается, несмотря на противоэпидемические мероприятия, проводимые против данных инфекционных заболеваний (вакцинация против гепатита В, санитарно-просветительская работа) [43]. И несмотря на то, что

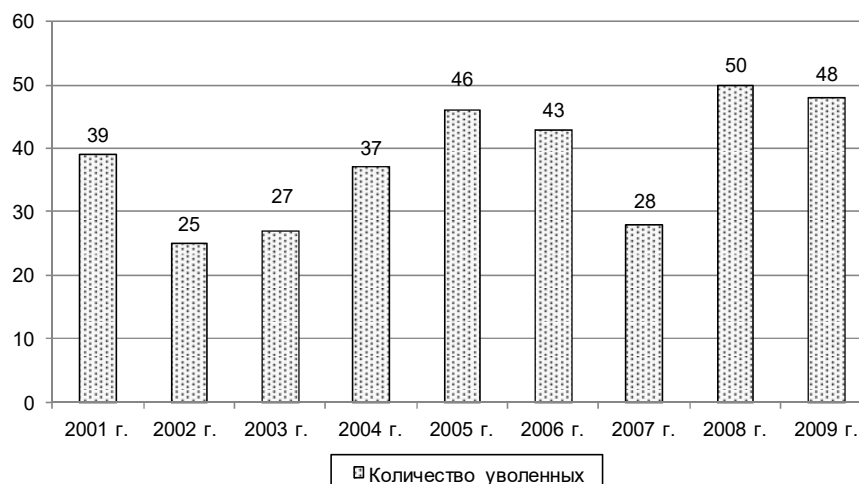


Рисунок 5 – Увольняемость военнослужащих из рядов ВС РБ с диагнозом хронический гепатит [43].

хронические гепатиты не вносят большой вклад в общую увольняемость из рядов ВС (составляют 20% от заболеваний желудочно-кишечного тракта и около 7% от всех нозологических форм, послуживших причиной увольнения из рядов ВС РБ), однако они представляют интерес в связи с рядом пока еще неразрешенных проблем как гражданского здравоохранения, так и военно-врачебной экспертизы. Одна из проблем – отсутствие активного выявления больных с ХГ среди призывников и военнослужащих. Это приводит к тому, что он обнаруживается случайно при лечении или обследовании по иным заболеваниям [43].

В повседневной практике в ВС РБ хронические гепатиты зачастую выявляются случайным образом при обнаружении маркеров вирусных гепатитов в донорской крови либо при проведении диспансеризации в группе риска. Объем медицинских осмотров призывников (подростков в 15, 16 и 17 лет) из анализов крови включает лишь общий анализ крови, юношам в 15 лет рекомендовано ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Даже поступающему в военное учебное заведение проводится исследование только на наличие ВИЧ-инфекции и серологические реакции на сифилис. Нормативными документами не определен порядок выявления вирусных парентеральных гепатитов у призывников и военнослужащих [6, 44].

Второй проблемой является отсутствие иммунопрофилактики гепатита С и его превалирование в структуре этиологических причин вирусных гепатитов. При анализе этиологии хронических гепатитов у лиц призывного возраста

в последние годы доля неуточненных гепатитов заметно увеличилась и составляет 43,7%. Но проблема этиологической диагностики возникает при обнаружении лабораторных синдромов поражения печени в отсутствии маркеров вирусных гепатитов HBsAg и анти-HCV. Поскольку наиболее частыми причинами хронических гепатитов являются вирусные гепатиты, то при исключении вышеуказанной патологии диагностический поиск должен быть возвращен на поиск вирусов гепатита В и С молекулярно-биологическими методами исследования, пока что, к сожалению, не всегда доступными для ряда лечебных учреждений [1, 43].

ВС РБ являются важной и неотъемлемой частью белорусского общества, где проблема инфекционной заболеваемости в целом и ХВГ в частности чрезвычайно актуальна. В этой связи углубленное изучение данной проблемы у военнослужащих позволит выработать необходимые мероприятия для решения проблемы парентеральных вирусных гепатитов не только в ВС, но и среди граждан страны молодого возраста, особенно сформированных в организованные коллективы различного рода.

Совершенствование подходов, направленных на улучшение качества медицинской помощи военнослужащим, своевременное выявление ХВГ, их профилактика невозможны без глубокого анализа существующей на сегодняшний день структуры заболеваемости, эпидемиологических вариантов распространения вирусных гепатитов и системы оказания медицинской помощи данной категории больных.

Заключение

1. Является актуальным определение распространенности серологических маркеров вирусных гепатитов В и С в рандомизированной популяции призывного контингента и военнослужащих в различные периоды срочной службы, что позволит более четко охарактеризовать эпидемический процесс парентеральных вирусных гепатитов в воинском коллективе.

2. Определение факторов риска распространения парентеральных вирусных гепатитов, в том числе специфических для родов ВС (татуировки, высокий уровень микротравматизма, высокий уровень организованности воинского коллектива и др.), может позволить разработать специальный опросник, выявляющий высокий риск заражения вирусными гепатитами.

3. Определение генотипов ВГС среди военнослужащих одного воинского коллектива позволит систематизировать знания об эпидемическом процессе данной инфекции среди военнослужащих.

4. Данные исследования позволят выявить группы риска по парентеральным вирусным гепатитам среди военнослужащих срочной службы и наиболее актуальные точки воздействия противоэпидемических мероприятий, позволяющие минимизировать риск распространения парентеральных вирусных гепатитов в Вооруженных Силах и среди молодежи Республики Беларусь.

Литература

1. Viral hepatitis C / T. Poynard [et al.] // *Lancet*. – 2003 Dec. – Vol. 362, N 9401. – P. 2095–2100.
2. Вирусный гепатит : доклад Секретариата А63/15 от 25.03.2010 г. [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения // 63 сессия Всемирной Ассамблеи здравоохранения. Пункт 11.12 предварительной повестки дня. – Режим доступа: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-ru.pdf?ua=1. – Дата доступа: 06.05.2017.
3. Вирусные гепатиты / К. В. Жданов [и др.]. – СПб. : Фолиант, 2011. – 304 с.
4. Chang, K. M. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection / K. M. Chang // *Clin. Liver. Dis.* – 2003 Feb. – Vol. 7, N 1. – P. 89–105.
5. Особенности клинического течения и некоторые вопросы патогенеза парентеральных вирусных гепатитов у наркоманов / Л. В. Соколова [и др.] // *Современ. медицина*. – 2004. – № 3. – С. 2–15.
6. Нагорнов, И. В. Этиология неуточненных хронических гепатитов у мужчин призывного возраста. Сообщение 2. Аутоиммунные, токсические гепатиты, наследственные заболевания с преимущественным поражением печени / И. В. Нагорнов, А. А. Бова, С. С. Горохов // *Воен. медицина*. – 2010. – № 2. – С. 37–41.
7. Horvat, R. T. Hepatitis B and D Viruses / R. T. Horvat, G. E. Tegtmeier // *Manual of Clinical Microbiology* / ed. P. R. Murray. – 9th ed. – Washington, DC : ASM Press, 2007. – Vol. 2. – P. 1641–1659.
8. Санитарные нормы и правила «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения вирусных гепатитов» : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 06.02.2013 № 11 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.svetlce.by/wp-content/uploads/2013/02/post_mzrb-11_06022013.pdf. – Дата доступа: 06.05.2017.
9. Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications / G. François [et al.] // *Vaccine*. – 2001 Jul. – Vol. 19, N 28/29. – P. 3799–3815.
10. Инфекционные болезни : руководство / под ред. В. М. Семенова. – М. : Мед. лит., 2014. – 484 с.
11. Rizzetto, M. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine / M. Rizzetto, R. Volpes, A. Smedile // *J. Med. Virol.* – 2000 Jul. – Vol. 61, N 3. – P. 398–402.
12. New Enzyme Immunoassay for Detection of Hepatitis B Virus Core Antigen (HBcAg) and Relation between Levels of HBcAg and HBV DNA / T. Kimura [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2003 May. – Vol. 41, N 5. – P. 1901–1906.
13. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing / S. L. Stramer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 Aug. – Vol. 351, N 8. – P. 760–768.
14. Boyer, N. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C / N. Boyer, P. Marcellin // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32, 1 suppl. – P. 98–112.
15. Михайлов, М. И. Лабораторная диагностика гепатита С [Электронный ресурс] / М. И. Михайлов // *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы*. – 2001. – № 2. – Режим доступа: <https://medi.ru/info/971/>. – Дата доступа: 06.05.2017.
16. Губкин, С. В. Молекулярная диагностика вируса гепатита С в морфологических субстратах / С. В. Губкин, А. Л. Сычев, В. М. Мицура // *Воен. медицина*. – 2009. – № 2. – С. 95–99.
17. Recommended Testing Sequence for Identifying Current Hepatitis C Virus (HCV) Infection / U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR*. – 2013 May. – Vol. 62, N 18. – P. 362–365.
18. Sehgal, R. SEN virus infection a new hepatitis virus: a review / R. Sehgal // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2003 Apr. – Vol. 46, N 2. – P. 253–255.
19. Шахгильдян, И. В. Вирусные гепатиты В и С в России: эпидемиологическая характеристика и основные направления их профилактики / И. В. Шахгильдян // *Инфекции, передаваемые половым путем*. – 2002. – № 6. – С. 14–17.
20. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945–1965 / Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR*. – 2012 Aug. – Vol. 61, N 4. – P. 1–32.
21. Калачик, О. А. Алгоритм диагностики и лечения хро-

- нического вирусного гепатита С у пациентов, находящихся на программном гемодиализе : инструкция на метод № 195-1208 от 10.04.2009 / О. А. Калачик, М. Г. Козаченко. – Минск, 2009. – 8 с.
22. Alter, M. J. Prevention of spread of hepatitis C / M. J. Alter // *Hepatology*. – 2002 Nov. – Vol. 36, N 5, suppl. 1. – P. S93–S98.
23. Ивашкин, В. Т. Диагностика, лечение и ведение пациентов с гепатитом С / В. Т. Ивашкин // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 102–129.
24. Гемоконтактные вирусные инфекции : рук. для врачей / В. М. Семенов [и др.] ; под ред. В. М. Семенова. – Минск : ДокторДизайн, 2010. – 231 с.
25. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2012 году» [Электронный ресурс]. – Минск, 2013. – Режим доступа: <http://www.rcheph.by/upload/Catalog/NAC2013.pdf>. – Дата доступа: 12.05.2017.
26. McHutchison, J. G. Understanding hepatitis C / J. G. McHutchison // *Am. J. Manag. Care*. – 2004 Mar. – Vol. 10, N 2, suppl. – P. S21–S29.
27. Shepard, C. W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C. W. Shepard, L. Finelli, M. J. Alter // *Lancet Infect. Dis*. – 2005 Sep. – Vol. 5, N 9. – P. 558–567.
28. Молекулярно-генетические особенности вируса гепатита С в Республике Беларусь / Е. Л. Гасич [и др.] // *Здравоохранение*. – 2010. – № 12. – С. 27–34.
29. Метод молекулярно-генетического мониторинга вируса гепатита С на территории Республики Беларусь : инструкция по применению № 034-0310 : утв. 2010 г. / В. Ф. Еремин [и др.] ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии, Гродн. гос. мед. ун-т. – Минск, 2010. – 11 с.
30. Prevalence of HCV and genotypes distribution in general population of Georgia / L. Shervadze [et al.] // *Georgian Med. News*. – 2008 Dec. – Vol. 165. – P. 71–77.
31. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Western Siberia / A. V. Shustov [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2005 Nov. – Vol. 77, N 3. – P. 382–389.
32. Hepatitis C virus genotypes in different regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova, and Uzbekistan) / S. Viazov [et al.] // *J. Med. Virol.* – 1997 Sep. – Vol. 53, N 1. – P. 36–40.
33. Иванов, К. С. Медицинская помощь инфекционным больным в Афганистане (1979–1989 гг.) / К. С. Иванов, Ю. В. Лобзин, В. М. Волжанин // *Журн. инфектологии*. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 18–22.
34. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994 / M. J. Alter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999 Aug. – Vol. 341, N 8. – P. 556–562.
35. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection at an urban Veterans Administration medical center / M. E. Briggs [et al.] // *Hepatology*. – 2001 Dec. – Vol. 34, N 6. – P. 1200–1205.
36. Cheung, R. C. Epidemiology of hepatitis C virus infection in American veterans / R. C. Cheung // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000 Mar. – Vol. 95, N 3. – P. 740–747.
37. Viral Hepatitis B, Active Component, U.S. Armed Forces, 2000–2010 / The Armed Forces Health Surveillance Center // *MSMR*. – 2011. – Vol. 18, N 8. – P. 2–9.
38. Фролова, Е. Г. Частота встречаемости и маркеры активизации вирусных гепатитов В и С среди ВИЧ-инфицированных военнослужащих / Е. Г. Фролова, Л. П. Плахотная, Г. Ф. Казакова // *Дальневосточ. мед. журн.* – 2007. – № 1. – С. 36–39.
39. Организация медицинской помощи военнослужащим, больным хроническими вирусными гепатитами, в Вооруженных Силах РФ / К. В. Жданов [и др.] // *Журн. инфектологии*. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 90–96.
40. Частота выявления маркеров HCV-инфекции среди военнослужащих дальневосточного военного округа по материалам лабораторного отделения и станции переливания крови 301 окружного военного клинического госпиталя / С. Н. Слободянюк [и др.] // *Дальневосточ. журн. инфекц. патологии*. – 2008. – № 12. – С. 92–94.
41. Галкин, А. В. Экспертиза лиц призывного возраста с хроническими заболеваниями печени / А. В. Галкин // *Мед. вестн. Башкортостана*. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 20–23.
42. Elevated Prevalence of Hepatitis C Infection in Users of United States Veterans Medical Centers / J. A. Dominitz [et al.] // *Hepatology*. – 2005 Jan. – Vol. 41, N 1. – P. 88–96.
43. Нагорнов, И. В. Военно-врачебная экспертиза хронических гепатитов. История и современные подходы / И. В. Нагорнов, П. П. Пашкевич, В. В. Валуевич // *Воен. медицина*. – 2011. – № 2. – С. 32–37.
44. Об утверждении Инструкции об определении требований к состоянию здоровья граждан при приписке к призывным участкам, призыве на срочную военную службу, службу в резерве, военную службу офицеров запаса, военные и специальные сборы, поступлении на военную службу по контракту, в учреждение образования «Минское суворовское военное училище» и учреждения образования, на военные факультеты учреждений среднего специального образования и учреждений высшего образования, осуществляющие подготовку кадров по специальностям (направлениям специальностей, специализациям) для Вооруженных Сил, органов пограничной службы, внутренних войск Министерства внутренних дел, а также граждан, направляемых для получения образования в организации иностранных государств по специальностям (направлениям специальностей, специализациям) для Вооруженных Сил, органов пограничной службы, внутренних войск Министерства внутренних дел, военнослужащих, граждан, состоящих в запасе Вооруженных Сил Республики Беларусь : постановление Министерства обороны Республики Беларусь, Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 дек. 2010 г. № 51/170 [Электронный ресурс] // *Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь*. – 2011. – № 22, ст. 8/23247. – Режим доступа: [http://www.pravo.by/pdf/2011-22/2011-22\(029-127\).pdf](http://www.pravo.by/pdf/2011-22/2011-22(029-127).pdf). – Дата доступа: 15.05.2017.

Поступила 15.03.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Poynard T, Yuen MF, Ratzliff V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003 Dec;362(9401):2095-100.
2. Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. Viral hepatitis: the report of the Secretariat of A63/15 of 25.03.2010. [Elektronnyi resurs]. V: 63 sessiia Vsemirnoi Assamblei zdavookhraneniia. Punkt 11.12 predvaritel'noi povestki dnia. Rezhim dostupa: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-ru.pdf?ua=1. Data dostupa: 06.05.2017. In Russ.
3. Zhdanov KV, Lobzin YuV, Gusev DA, Kozlov KV. Viral hepatitis. Saint Petersburg, RF: Foliant; 2011. 304 p. In Russ.
4. Chang KM. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*. 2003 Feb;7(1):89-105.
5. Sokolova LV, Pronina AE, Zharov SN, Sanin BI. Features of a clinical current and some questions of a pathogenesis of a parenteral viral hepatitis at narcomaniacs. *Sovremen Meditsina*. 2004;(3):2-15. In Russ.
6. Nagornov IV, Bova AA, Gorokhov SS. Etiology of not specified chronic hepatitis at men of military age. Report 2. Autoimmune, toxic hepatitis, hereditary diseases with a primary lesion of a liver. *Voen Meditsina*. 2010;(2):37-41. In Russ.
7. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D Viruses. In: Murray PR, ed. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007. Vol 2. P. 1641-59.
8. Sanitary standards and rules «Demands to the Organization and Holding the Sanitary and Antiepidemic Actions Referred on the Prevention of Emergence and Spread of a Viral Hepatitis»: postanovlenie M-va zdavookhraneniia Resp Belarus' 06.02.2013 № 11 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://www.svetlge.by/wp-content/uploads/2013/02/post_mzrb-11_06022013.pdf. Data dostupa: 06.05.2017. In Russ.
9. François G, Kew M, Van Damme P, Mphahlele MJ, Meheus A. Mutant hepatitis B viruses: a matter of academic interest only or a problem with far-reaching implications. *Vaccine*. 2001 Jul;19(28-29):3799-815.
10. Semenov VM, red. *Infectious diseases: rukovodstvo*. Moscow, RF: Med lit; 2014. 484 p. In Russ.
11. Rizzetto M, Volpes R, Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. *J Med Virol*. 2000 Jul;61(3):398-402.
12. Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, Yagi S, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. New Enzyme Immunoassay for Detection of Hepatitis B Virus Core Antigen (HBcAg) and Relation between Levels of HBcAg and HBV DNA. *J Clin Microbiol*. 2003 May;41(5):1901-6.
13. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med*. 2004 Aug 19;351(8):760-8. doi: 10.1056/NEJMoa040085
14. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):98-112.
15. Mikhaylov MI. Laboratory diagnostics of hepatitis C [Elektronnyi resurs]. *Virusnye gepatity: dostizheniia i perspektivy*. 2001;(2). Rezhim dostupa: <https://medi.ru/info/971/>. Data dostupa: 06.05.2017. In Russ.
16. Gubkin SV, Sychev AL, Mitsura VM. Molecular diagnostics of a virus of hepatitis C in morphological substrates. *Voen Meditsina*. 2009;(2):95-9. In Russ.
17. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended Testing Sequence for Identifying Current Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *MMWR*. 2013 May;62(18):362-5.
18. Sehgal R. SEN virus infection a new hepatitis virus: a review. *Indian J Pathol Microbiol*. 2003 Apr;46(2):253-5.
19. Shakhgil'dyan IV. Viral hepatitis In and With in Russia: epidemiological characteristic and main directions of their prophylaxis. *Infektsii Peredavaemye Polovym Putem*. 2002;(6):14-7. In Russ.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945-1965. *MMWR*. 2012 Aug;61(4):1-32.
21. Kalachik OA, Kozachenko MG. Algorithm of diagnostics and treatment of a chronic viral hepatitis With at the patients who are on a program hemodialysis: instruktssiia na metod № 195-1208 ot 10.04.2009. Minsk, RB; 2009. 8 p. In Russ.
22. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S93-8. doi: 10.1053/jhep.2002.36389
23. Ivashkin VT. Diagnostics, treatment and maintaining patients with hepatitis C. *Klin Mikrobiologiia Antimikrob Khimioterapiia*. 2006;8(2):102-29. In Russ.
24. Semenov VM, Zhil'tsov IV, Dmitrachenko TI, Yankovskaya NN; Semenov VM, red. *Haemocontact viral infections: ruk dlia vrachei*. Minsk, RB: DoktorDizain; 2010. 231 p. In Russ.
25. The state report «About a sanitary and epidemiologic situation in Republic of Belarus in 2012» [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2013. Rezhim dostupa: <http://www.rchep.by/upload/Catalog/NAC2013.pdf>. Data dostupa: 12.05.2017. In Russ.
26. McHutchison JG. Understanding hepatitis C. *Am J Manag Care*. 2004 Mar;10(2 Suppl):S21-9.
27. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005 Sep;5(9):558-67. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70216-4
28. Gasich EL, Eremin VF, Sosinovich SV, Pinchuk MG. Molecular and genetic features of a virus of hepatitis C in Republic of Belarus. *Zdavookhranenie*. 2010;(12):27-34. In Russ.
29. Eremin VF, Matievskaya NV, Gasich EL, Tsykunov VM; M-vo zdavookhraneniia Resp Belarus', Resp nauch-prakt tsentr epidemiologii i mikrobiologii, Grodn gos med unt. Method of molecular and genetic monitoring of a virus of hepatitis C in the territory of Republic of Belarus: instruktssiia po primeneniiu № 034-0310: utv 2010 g. Minsk, RB; 2010. 11 p. In Russ.
30. Sharvadze L, Nelson KE, Imnadze P, Karchava M, Tsertsvadze T. Prevalence of HCV and genotypes distribution in general population of Georgia. *Georgian Med News*. 2008 Dec;(165):71-7.
31. Shustov AV, Kochneva GV, Sivolobova GF, Grazhdantseva AA, Gavrilova IV, Akinfeeva LA, et al. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Western Siberia. *J Med Virol*. 2005 Nov;77(3):382-9. doi: 10.1002/jmv.20467
32. Viazov S, Kuzin S, Paladi N, Tchernovetsky M, Isaeva E, Mazhul L, et al. Hepatitis C virus genotypes in different

- regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova, and Uzbekistan). *J Med Virol.* 1997 Sep;53(1):36-40.
33. Ivanov KS, Lobzin YuV, Volzhanin VM. Medical care the infectious patient in Afghanistan (1979-1989). *Zhurn Infektologii.* 2009;1(1):18-22. In Russ.
 34. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999 Aug;341(8):556-62.
 35. Briggs ME, Baker C, Hall R, Gaziano JM, Gagnon D, Bzowej N, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection at an urban Veterans Administration medical center. *Hepatology.* 2001 Dec;34(6):1200-5. doi: 10.1053/jhep.2001.29303
 36. Cheung RC. Epidemiology of hepatitis C virus infection in American veterans. *Am J Gastroenterol.* 2000 Mar;95(3):740-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01854.x
 37. The Armed Forces Health Surveillance Center. Viral Hepatitis B, Active Component, U.S. Armed Forces, 2000-2010. *MSMR.* 2011;18(8):2-9.
 38. Frolova EG, Plakhotnaya LP, Kazakova GF. Frequency of occurrence and markers of activation of a viral hepatitis In and With among the HIV-positive military personnel. *Dal'nevostoch Med Zhurn.* 2007;1(1):36-9. In Russ.
 39. Zhdanov KV, Gusev DA, Kozlov KV, Talantseva MS. The organization of a medical care by the servicemen sick with a chronic viral hepatitis, in the Armed Forces of the Russian Federation. *Zhurn Infektologii.* 2012;4(4):90-96. In Russ.
 40. Slobodyanyuk SN, Sidel'nikov YuN, Rukina NYu, Chekhovskiy VM. Frequency of identification of markers of the HCV-infection among the military personnel of the Far Eastern Military District on materials of laboratory unit and blood transfusion station of 301 district military clinical hospitals. *Dal'nevostoch Zhurn Infekts Patologii.* 2008;(12):92-4. In Russ.
 41. Galkin AV. Examination of persons of military age with chronic diseases of a liver. *Med Vestn Bashkortostana.* 2011;6(4):20-3. In Russ.
 42. Dominitz JA, Boyko EJ, Koepsell TD, Heagerty PJ, Maynard C, Sporleder JL, et al. Elevated Prevalence of Hepatitis C Infection in Users of United States Veterans Medical Centers. *Hepatology.* 2005 Jan;41(1):88-96. doi: 10.1002/hep.20502
 43. Nagornov IV, Pashkevich PP, Valuevich VV. Military-medical examination of chronic hepatitises. History and modern approaches. *Voen Meditsina.* 2011;(2):32-7. In Russ.
 44. About approval of the Instruction about requirements to the health of the citizens in PostScript to enlistment offices, conscription for military service in reserve military service of reserve officers, military and special charges, receipt on military service under the contract, to the institution of education «Minsk Suvarov military school» and educational institutions and military departments of institutions of secondary special education and higher education institutions engaged in training on specialties (to the directions of specialties, specializations) for the Armed Forces, of the border service, internal troops of the Ministry of internal Affairs, and also the citizens directed for education in the organizations of foreign States on specialties (to the directions of specialties, specializations) for the Armed Forces, border service, internal troops of the Ministry of internal Affairs, servicemen, citizens who left the Armed Forces of the Republic of Belarus: postanovlenie Ministerstva oborony Respubliki Belarus', Ministerstva zdravookhraneniia Respubliki Belarus' 20 dek 2010 g № 51/170 [Elektronnyi resurs]. *Nats Reestr Pravovykh Aktov Resp Belarus'.* 2011;(22 st 8/23247). Rezhim dostupa: [http://www.pravo.by/pdf/2011-22/2011-22\(029-127\).pdf](http://www.pravo.by/pdf/2011-22/2011-22(029-127).pdf). Data dostupa: 15.05.2017. In Russ.

Submitted 15.03.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Лятос И.А. – старший преподаватель кафедры военной подготовки и экстремальной медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Дмитраченко Т.И. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Юпатов Ю.Г. – аспирант кафедры инфекционных болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Редненко В.В. – к.м.н., доцент, начальник центра практической подготовки и симуляционной медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Lyatos I.A. – senior teacher of the Chair of Military Training & Extreme Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infections Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Dmitrachenko T.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, dean of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Yupatov Y.G. – postgraduate of the Chair of Infections Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Rednenko V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Educational Centre of Practical Training and Simulation Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра военной подготовки и экстремальной медицины. E-mail: nw_2008@tut.by – Лятос Игорь Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Military Training & Extreme Medicine. E-mail: nw_2008@tut.by – Igor A. Lyatos.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ПАРАМОНОВА Н.С.¹, КАРЧЕВСКИЙ А.А.¹, ВЕЖЕЛЬ О.В.², КРИВЕЦКИЙ Д.С.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

²Гродненская областная детская клиническая больница, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 21-28.

THE PECULIARITIES OF CHRONIC GASTRITIS COURSE IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

PARAMONAVA N.S.¹, KARCHEUSKI A.A.¹, VEZHAL V.V.², KRYVETSKI D.S.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):21-28.

Резюме.

Изменения структуры соединительной ткани в результате ее дисплазии играют важную роль в развитии и течении целого ряда заболеваний, в том числе и хронического гастрита.

Цель исследования – установить клинические особенности течения хронического гастрита у детей с дисплазией соединительной ткани.

Материал и методы. Обследовано 194 ребенка школьного возраста с хроническими гастритами. Выявление дисплазии соединительной ткани проводилось согласно критериям Т. Милковска-Димитровой.

Результаты. Клинические симптомы хронического гастрита на фоне дисплазии соединительной ткани у детей характеризуются ранним дебютом заболевания, длительным периодом госпитализации, преобладанием симптомов интоксикации, выраженным абдоминальным болевым синдромом, частым вовлечением в патологический процесс других органов и систем. На фоне выраженной дисплазии выявлена высокая степень контаминации хеликобактерной инфекции слизистой оболочки желудка, что отражает слабость защитных механизмов против хеликобактериоза.

Заключение. Дисплазия соединительной ткани усугубляет течение хронического гастрита у детей, что требует широкого диагностического поиска у этой категории пациентов.

Ключевые слова: дети, хронический гастрит, дисплазия соединительной ткани.

Abstract.

Changes of the connective tissue structure as a result of its dysplasia play an important role in the development and course of a number of diseases including chronic gastritis.

Objectives. To determine clinical peculiarities of chronic gastritis course in children with connective tissue dysplasia.

Material and methods. 194 children of school age with chronic gastritis were examined. The detection of connective tissue dysplasia was carried out according to T. Milkovska-Dimitrova's criteria.

Results. Clinical symptoms of chronic gastritis in children accompanied by connective tissue dysplasia are characterized by the early debut of a disease, the long period of hospitalization, the prevalence of intoxication symptoms, marked abdominal pain syndrome, frequent involvement in the pathological process of other organs and systems. In children with pronounced connective tissue dysplasia the high level of *Helicobacter pylori* (Hp) contamination in the stomach mucous membrane was observed, that reflects the decrease in the immune response to Hp infection.

Conclusions. Connective tissue dysplasia aggravates the course of chronic gastritis in children, which demands deep diagnostic investigations in this category of patients.

Key words: children, chronic gastritis, connective tissue dysplasia.

Хронический гастрит (ХГ) – это самостоятельная нозологическая форма, в основе которой лежит специфический морфологический субстрат, характеризующийся круглоклеточной воспалительной инфильтрацией и структурной перестройкой слизистой оболочки желудка с развитием в ней дисрегенераторных и атрофических процессов и, в конечном счете, функциональной недостаточности, проявляющейся гипо-, ахлогидрией и желудочной ахилией [1]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о чрезвычайной распространённости этого заболевания в гастроэнтерологической патологии, влияющей на здоровье 70-90% детской популяции [2]. Сегодня большинство исследователей признают, что ХГ является полиэтиологическим заболеванием и причины развития болезни окончательно не установлены [3]. Ведущее значение в этиологии ХГ придают хеликобактерной инфекции (Нр), так как контаминация слизистой оболочки желудка выявляется в более половины случаев ХГ в большинстве стран мира, хотя уровень инфицированности на сегодняшний день снижается в некоторых развитых странах [4]. Клинико-эпидемиологические исследования, проведенные в России в начале 21 столетия, показали высокую распространенность хеликобактер-позитивного хронического антрального гастрита с диапазоном от 53 до 90% [2].

В последние годы внимание исследователей привлечено к дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как возможной первопрочине возникновения патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). ДСТ возникает в результате большого числа генных мутаций в различных сочетаниях и воздействия разнообразных факторов внешней среды. Клинические проявления ДСТ не укладываются ни в одну из известных дифференцированных наследственных болезней, хотя иногда могут их напоминать [5]. ДСТ рассматривается как проявление слабости соединительной ткани, оказывающее влияние на течение и патогенез целого ряда заболеваний, в том числе и на органы пищеварительной системы. Прогрессирующий характер течения соматических заболеваний, развившихся на фоне диспластических изменений, диктует необходимость разработки методов ранней диагностики, совершенствования системы прогнозирования течения заболеваний, пересмотра схем лечения [6].

Несмотря на ряд публикаций, посвященных этой теме, некоторые вопросы остаются до конца не решенным.

Целью исследования было установить клинические особенности течения хронических гастритов у детей с дисплазией соединительной ткани.

Материал и методы

В связи с поставленной целью на базе УЗ «ГОДКБ» г.Гродно, РБ было обследовано 194 ребенка с морфологически подтвержденным ХГ в возрасте от 6 до 18 лет, средний возраст пациентов составил 12,4 лет (10,3/13,9). Дети включались в обследование на основании информированного письменного согласия родителей. Сбор данных анамнеза производился у родителей ребенка или у самих пациентов в присутствии их родителей. Пациенты были распределены по группам в зависимости от наличия ДСТ (согласно критериям Т. Милковска-Димитровой [7]): 1-ю основную группу составил 101 ребенок с ХГ на фоне не выраженной ДСТ (легкая степень согласно критериям Т. Милковска-Димитровой), 2-ю основную группу – 57 детей с ХГ и выраженной ДСТ (умеренная и выраженная степень согласно критериям Т. Милковска-Димитровой) и 36 пациентов с ХГ без дисплазии. В сформированных группах детей отсутствовали статистически значимые отличия по возрасту и половому признаку.

Для реализации поставленной цели были использованы следующие методы: анамнестический, выборочной выкопировки, клинический, лабораторно-инструментальные, предусмотренные протоколом обследования и лечения пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Эзофагастродуоденоскопия выполнена всем пациентам, проводилась по стандартной методике с использованием эндоскопического оборудования фирмы «Olympus». Все исследования выполнены одним врачом-эндоскопистом. После визуальной оценки слизистой оболочки проводилась прицельная биопсия. Хеликобактерную инфекцию в биопсийном материале выявляли с помощью быстрого уреазного теста [8] и морфологического метода (гистологическое исследование биоптатов). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики программой STATISTICA for Windows (версия 9,0). На первом этапе статистического анализа с помощью теста Колмогорова–Смирнова оценивали соответствие распределения каждой анализируемой переменной Гауссовскому (нормально-

му) распределению. Поскольку распределение переменных не соответствовало Гауссовскому, для их описания использовали величины верхней (Q75) и нижней квартилей (Q25) и медианы (Me) в формате: Me (Q25–Q75). На втором этапе находилось выявление отклика на воздействие в двухвыборочной задаче: если распределение переменных не соответствовало нормальному, сравнение двух независимых групп изучаемой переменной проводили с помощью теста Манна–Уитни (Mann–Whitney U–test), если распределение переменных не соответствовало Гауссовскому, использовали тест Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallistest). При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера (Fisher exact test). Нулевая гипотеза (о нормальности распределения, отсутствии различий между переменными, отсутствии влияния группирующей переменной, отсутствии связи между переменными) отвергалась на уровне значимости $\alpha=0,05$ ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

При изучении анамнеза пациентов с хроническими гастритами на фоне ДСТ обращает на себя внимание более ранний дебют заболевания (медиана возраста возникновения первых жалоб со стороны пищеварительной системы 10 (7,33/11,5) лет, чем в группе сравнения 11 (9/13) лет, $p=0,0047$), длительность заболевания ($p=0,0337$), высокая частота обострений ($p=0,0000$). Данные анамнеза заболевания у детей изучаемых групп представлены в таблице 1.

Анализ таблицы 1 показал, что на фоне выраженной ДСТ патология ЖКТ проявляется в более раннем возрасте, характерны частые

и длительные обострения, что требует больших экономических затрат на лечение и вызывает необходимость длительного пребывания данной категории пациентов в стационаре.

Анализ структуры сопутствующих заболеваний показал, что у детей основных групп достоверно чаще, чем в группе сравнения, диагностирована сопутствующая соматическая патология (табл. 2). Это требовало назначения дополнительной терапии.

У большинства пациентов на фоне ДСТ находили изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, из которых наиболее часто диагностировали: нарушения осанки, сколиозы различной степени выраженности, гипермобильность суставов, деформация грудной клетки. Со стороны сердечно-сосудистой системы – фальш-хорды, аномально расположенные трабекулы левого желудочка, пролапсы митрального клапана и различные нарушения ритма сердца.

У каждого третьего ребенка второй основной группы наблюдались изменения со стороны кожи: повышенная растяжимость, множественные стрии белого цвета, как правило, в области поясницы, ягодиц, не связанные с резкими колебаниями массы тела, широкие келоидные рубцы. У каждого второго ребенка с ХГ на фоне выраженной ДСТ часто диагностировали нарушения зрения: миопию различной степени выраженности, астигматизм, ангиопатию сетчатки, гетерохромию радужной оболочки, на фоне легкой ДСТ и без дисплазии у каждого третьего.

При поступлении практически все дети на фоне ДСТ, вне зависимости от степени ее выраженности, предъявляли жалобы со стороны нескольких систем и органов в отличие от пациентов без дисплазии, $p < 0,05$.

Таблица 1 – Данные анамнеза заболевания у детей с хроническими гастритами, Me (LQ/UQ)

Показатели	Группа сравнения (n=36)	1-я основная группа (n=101)	2-я основная группа (n=57)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
	1	2	3			
Возраст возникновения заболевания, год	11 (9/13)	10,83 (8/12,5)	9 (7/10,5)	0,0869	0,0052	0,00002
Длительность заболевания, месяц	24 (11/36)	35 (11/48)	36 (24/60)	0,2088	0,0427	0,0015
Частота обострений в год	1 (1/1,5)	2 (2/3)	3 (2/4)	0,00001	0,00001	0,00002
Длительность госпитализации	13 (10/14)	14 (12/16)	15 (13/18)	0,0201	0,028	0,00002

Таблица 2 – Частота вовлечения различных систем при хронических заболеваниях желудка на фоне дисплазии соединительной ткани

Системы	Абсолютное число пациентов (%)			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	Группа сравнения (n=36)	1-я основная группа (n=101)	2-я основная группа (n=57)			
	1	2	3			
Опорно-двигательный аппарат	9 (25)	71 (70,3)	50 (87,7)	0,0000	0,0094	0,0000
Нарушение осанки и сколиоз	9 (25)	71 (70,3)	43 (75,4)	0,0000	0,3081	0,0000
Плоскостопие	0 (0)	11 (11)	10 (17,5)	0,03	0,1734	0,0053
Деформация грудной клетки и позвоночника	0 (0)	5 (5)	3 (5,3)	0,212	0,6016	0,2255
Фалшив-хорды	15 (41,7)	55 (54,5)	35 (61,4)	0,1305	0,2488	0,0498
Пролапс митрального клапана	6 (16,7)	29 (28,7)	22 (38,6)	0,1132	0,1361	0,0203
Нарушения ритма сердца	16 (44,4)	40 (39,6)	24 (42,1)	0,3765	0,4437	0,4963

Таблица 3 – Симптомы желудочной диспепсии у детей с хроническими гастритами, Me (LQ/UQ)

Симптомы	Абсолютное число пациентов (%)			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	Группа сравнения (n=36)	1-я основная группа (n=101)	2-я основная группа (n=57)			
	1	2	3			
Выраженный болевой синдром	13 (36,1)	70 (69,3)	41 (71,9)	0,0005	0,4371	0,0007
Снижение аппетита	20 (55,6)	67 (66,3)	46 (80,7)	0,1703	0,0394	0,0093
Изжога	11 (30,6)	27 (26,7)	25 (43,9)	0,4062	0,0221	0,0767
Отрыжка	36 (27,8)	25 (24,8)	16 (28,1)	0,4397	0,3915	0,5847
Тошнота	18 (50)	53 (52,5)	39 (68,4)	0,4753	0,0365	0,0599
Рвота	6 (16,7)	22 (21,8)	5 (8,8)	0,3474	0,034	0,2234
Горечь в рту	3 (8,3)	5 (5)	3 (5,3)	0,3519	0,6016	0,4282

Для клинической картины хронического гастрита у пациентов с ДСТ были характерны признаки желудочной диспепсии (табл. 3).

Из таблицы 3 следует, что все пациенты с ХГ предъявляли несколько жалоб со стороны ЖКТ. У детей с ДСТ выявлена разнообразная локализация болевого синдрома с достаточно выраженным болевым компонентом. Достоверно чаще в основных группах беспокоило снижение аппетита. Из диспепсических проявлений почти каждый второй пациент 2-й основной группы предъявлял жалобы на изжогу, которая часто носила выраженный характер. Каждого четвертого ребенка всех групп беспокоила отрыжка, чаще

воздухом. На тошноту достоверно чаще жаловались дети с выраженной ДСТ. Рвота, горечь во рту и метеоризм встречались во всех изучаемых группах с незначительной частотой. Каждый третий из первой основной группы и каждый второй 2-й основной группы предъявляли жалобы на различные нарушения стула, среди которых преобладали запоры.

В половине случаев клиническая картина гастродуоденальных заболеваний проксимального отдела ЖКТ у детей с выраженной ДСТ достоверно чаще сопровождалась симптомами интоксикации. К признакам хронической интоксикации относили снижение индекса массы тела,

Таблица 4 – Клинические симптомы вегетативной дисфункции у детей с хроническими гастритами, Ме (LQ/UQ)

Жалобы	Абсолютное число пациентов (%)			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	Группа сравнения (n=36)	1-я основная группа (n=101)	2-я основная группа (n=57)			
	1	2	3			
Кардиалгия	9 (25)	36 (35,6)	25 (43,9)	0,1686	0,1978	0,0516
Цефалгия	5 (13,9)	13 (12,8)	16 (28,1)	0,5387	0,0167	0,0885
Головокружения	14 (38,9)	57 (56,4)	39 (68,4)	0,053	0,0535	0,0024
Повышенная утомляемость	5 (13,9)	38 (37,6)	37 (64,9)	0,0059	0,0008	0,0000
Неудовлетворенность вдохом	4 (11,1)	22 (21,8)	20 (35,1)	0,122	0,0525	0,0082

Таблица 5 – Патология желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастритами

Заболевания ЖКТ	Абсолютное число пациентов (%)			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	Группа сравнения (n=36)	1-я основная группа (n=101)	2-я основная группа (n=57)			
	1	2	3			
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	6 (16,7)	18 (17,8)	20 (35,1)	0,5498	0,0132	0,0434
Дуодено-гастральный рефлюкс	1 (2,8)	8 (7,9)	4 (7)	0,2614	0,5523	0,3542
Аномалии развития толстого кишечника	7 (19,44)	34 (33,7)	22 (38,6)	0,0802	0,3253	0,0417
Заболевания желчевыводящих путей	15 (41,7)	66 (65,4)	39 (68,4)	0,0115	0,4160	0,0099
Аномальной формы желчный пузырь	14 (38,9)	65 (64,4)	38 (66,7)	0,0071	0,4547	0,0078
Патология поджелудочной железы	19 (52,8)	62 (61,4)	41 (71,9)	0,2398	0,1222	0,0491

бледность кожных покровов, «периорбитальные тени».

Большую часть пациентов на фоне выраженной ДСТ беспокоили жалобы, характерные для вегетативной дисфункции (табл. 4).

У детей основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, диагностировалось вовлечение в патологический процесс других органов желудочно-кишечного тракта (табл. 5).

Из представленных данных видно, что у обследованных с хроническими заболеваниями ЖКТ на фоне выраженной ДСТ наиболее часто диагностировали патологию поджелудочной железы и аномалии строения желчного пузыря

(перетяжки, перегибы, дубликатуры), в сравнении с пациентами первой основной и группы сравнения. Данные нарушения сопровождались утолщением стенок желчного пузыря с застоем содержимого, явлениями диспанкреатизма. У большинства детей второй основной группы ХГ протекали на фоне моторно-тонических нарушений сфинктерного аппарата пищеварительной трубки: гастроэзофагеального, дуоденогастрального рефлюксов, причем у части пациентов выявляли сочетанные формы, во 2-й основной группе данные нарушения присутствовали у каждого третьего ребенка, а в группе сравнения лишь в единичных случаях.

Различные нарушения стула были практически у половины обследованных из основных групп (запоры, дискинезия кишечника по типу чередования запоров с поносом), против каждого пятого ребенка без дисплазии. При более детальном обследовании у 2/3 пациентов с нарушениями стула были найдены врожденные пороки развития ЖКТ (долихосигма, долихоколон, птоз различных отделов толстого кишечника).

Для выявления нарушения процессов гидролиза лактозы у обследованных детей проводился лактозотолерантный тест. После приема лактозы утром натощак в норме уровень глюкозы должен возрасти не менее чем на 1,1 ммоль/л относительно исходного уровня. Если прирост гликемии был менее 1,1 ммоль/л, это рассматривали как снижение активности фермента лактазы и рассматривали как лактазную недостаточность. Анализ полученных результатов показал, что 62,6% детей с ХГ имеют нарушения активности лактазы. Во второй основной группе лактазная недостаточность встречалась в 77%, в первой основной группе – в 64%, а группе сравнения – в 42%, ($p_{1-2}=0,0465$, $p_{2-3}=0,1639$, $p_{1-3}=0,009$). При проведении лактозотолерантного теста у половины пациентов наряду с низким подъемом глюкозы крови после нагрузки отмечались симптомы непереносимости в виде метеоризма, дискомфорта в нижней половине живота, послабления стула. Показатели лактозотолерантных тестов представлены графически на рисунке 1.

В последнее время ряд исследователей отмечает снижение относительной доли хеликобактер-позитивного ХГ [9], что, вероятно, связано с широким использованием антибактериальных

лекарственных средств. Проведенные нами исследования показали, что у детей с ХГ Нр выявлена в 38%, с различной частотой по группам (рис. 2).

Как видно из представленного рисунка, у пациентов с ХГ отмечается рост частоты хеликобактериоза по мере увеличения тяжести ДСТ. Так, на фоне выраженной ДСТ хеликобактерная инфекция встречалась достоверно чаще (47,4%), чем у детей группы сравнения (25%, $p=0,0252$), что может отражать слабость защитных механизмов слизистой оболочки желудка против контаминации этой инфекции. Проведенные нами исследования показали влияние ДСТ на морфологическую картину ХГ: уменьшение высоты эпителиального покрова, вплоть до уплощения и десквамации с обнажением собственной пластинки слизистой оболочки; угнетение в эпителиоцитах энергетического механизма, тормозящего синтетические процессы в плане образования в них гликопротеинов и сиаломуцинов; уменьшение содержания гликопротеинов и сиаломуцинов в однослойном столбчатом эпителии и поверхностной слизи, способствующие снижению защитных свойств слизистого барьера [10].

Заключение

1. Для пациентов с ХГ, протекающим на фоне ДСТ, характерно более раннее начало заболевания, медиана возраста возникновения первых жалоб со стороны пищеварительной системы 10 (7,33/11,5) лет, в группе сравнения 11 (9/13) лет, $p=0,0047$, длительность заболевания ($p=0,0337$), высокая частота обострений ($p=0,0000$).

2. Дети с хронической патологией пилоро-

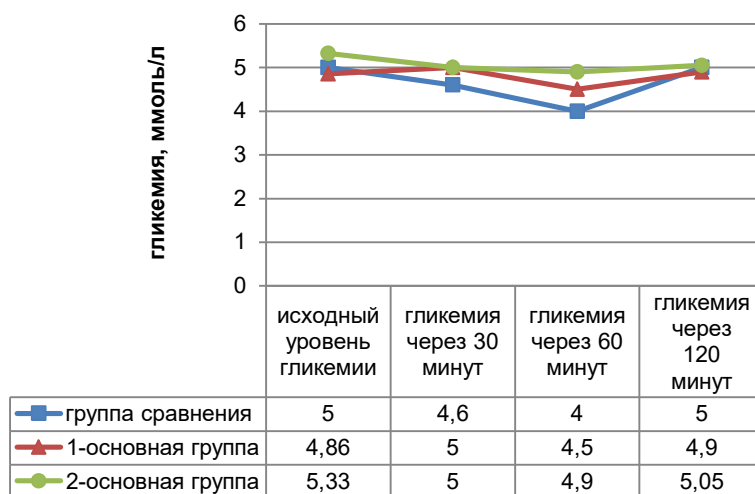


Рисунок 1 – Показатели гликемии у детей с хроническим гастритом и лактазной недостаточностью, Ме.

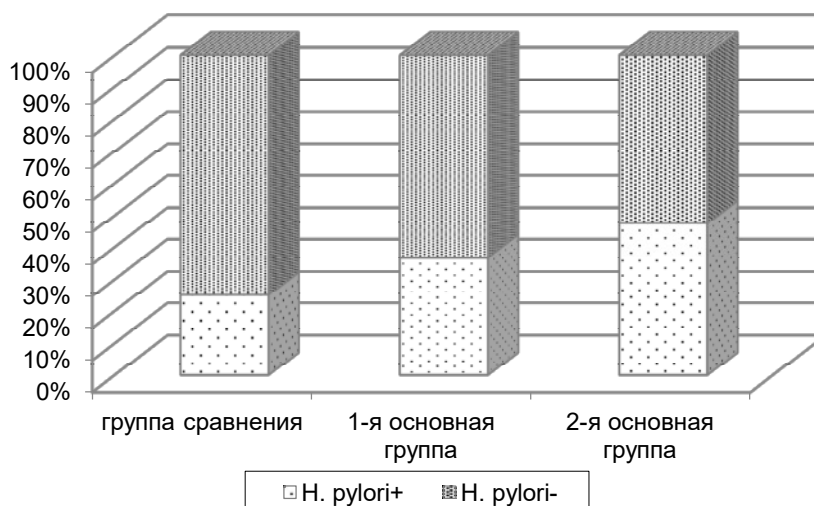


Рисунок 2 – Частота хеликобактерной инфекции слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом.

дуоденальной области на фоне выраженной ДСТ нуждаются в более длительной госпитализации, время пребывания данной категории пациентов составило 15 (13/18) койко-дней, что достоверно выше по сравнению с группой без дисплазии 13 (10/14), $p=0,00002$.

3. Установлено, что пациенты с ХГ и ДСТ достоверно чаще имеют сопутствующую патологию костно-мышечной, сердечно-сосудистой систем и органов зрения. В группе детей с ХГ и выраженной ДСТ нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата встречались в 87,7%, с невыраженной – в 70,3% случаев, без дисплазии – у каждого четвертого.

4. При анализе диспепсических жалоб у детей с ХГ и выраженной ДСТ достоверно чаще встречались выраженный болевой синдром, снижение аппетита, тошнота, изжога по сравнению с пациентами других групп.

5. Для пациентов с ХГ на фоне ДСТ характерно частое вовлечение в патологический процесс других органов ЖКТ (желчевыводящих путей, поджелудочной железы), нарушение моторики. В группе детей с ХГ и выраженной ДСТ достоверно чаще встречаются аномалии развития желчного пузыря (66,7%) и толстого кишечника (38,6%), по сравнению с другими группами.

6. У детей, страдающих ХГ, в более половине случаев диагностирована лактазная недостаточность, что диктует необходимость перевода этих пациентов на безлактазную диету. Лактазная недостаточность достоверно чаще встречается на фоне ДСТ (64-77%).

7. У детей с хроническими заболеваниями пилорoduоденальной области на фоне выраженной ДСТ Нр выявлялась чаще, чем в группе сравнения, что может отражать слабость защитных механизмов слизистой оболочки желудка против контаминации Нр.

Информация об источнике поддержки: работа выполнена в рамках государственной научно-технической программы «Здоровая мать – здоровое дитя – сильное государство», задание 02.12 «Разработать и внедрить клинико-морфологические критерии диагностики, метод лечения хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани», № государственной регистрации 20131765, сроки выполнения 01.01.2013–31.12.2015 годы.

Литература

1. Циммерман, Я. С. Клиническая гастроэнтерология / Я. С. Циммерман. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.
2. Урсова, Н. И. Хронические гастриты и гастродуодениты у детей (алгоритмы диагностики и лечения) : учеб.-метод. пособие / Н. И. Урсова. – М., 2014. – 112 с.
3. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano [et al.] // Gut. – 2015 Sep. – Vol. 64, N 9. – P. 1353–1367.
4. Roesler, B. M. Virulence Factors of Helicobacter pylori: A Review / B. M. Roesler, E. M. Rabelo-Goncalves, J. M. Zeitune // Clin. Med. Insights. Gastroenterol. – 2014 Mar. – Vol. 7. – P. 9–17.
5. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, ле-

чению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Мед. вестн. Север. Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 2–76.

6. Калмыкова, А. С. Синдром дисплазии соединительной ткани. Взгляд педиатра / А. С. Калмыкова, Т. С. Герасимова // Рос. педиатр. журн. – 2007. – № 5. – С. 27–29.
7. Милковска-Дмитрова, Т. Врождена соединительнотканная малостойкость у децата / Т. Милковска-Дмитрова. – София : Медицина и физкультура, 1987. – 189 с.
8. Rapid endoscopyroom diagnosis of Campylobacter pylori – associated gastritis in children / C. K. Yeung [et. al.] // J.

Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1990 Apr. – Vol. 10, N 3. – P. 357–360.

9. Иммунологические особенности хронических гастро-дуоденитов у детей в зависимости от этиологического фактора / С. Ю. Ермак [и др.] // Мед. новости. – 2014. – № 11. – С. 76–81.
10. Морфо-гистохимическая характеристика экзокриноцитов слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом на фоне дисплазии соединительной ткани / Я. Р. Мацюк [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 1. – С. 90–96.

Поступила 11.05.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Tsimmerman IaS. Clinical gastroenterology. Moscow, RF: GEOTAR-Media, 2009. 416 p. (In Russ.)
2. Ursova NI. Chronic gastritis and gastroduodenitis in children (algorithms for diagnosis and treatment): ucheb-metod posobie. Moscow, RF; 2014. 112 p. (In Russ.)
3. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015 Sep;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
4. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EM, Zeitune JM. Virulence Factors of Helicobacter pylori: A Review. Clin Med Insights Gastroenterol. 2014 Mar;7:9-17. doi: 10.4137/CGast.S13760
5. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, Vershinina MV, Viktorova IA, Gromova OA, i dr. National recommendations of Russian scientific medical society of physicians on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. Med Vestn Sever Kavkaza. 2016;11(1):2-76. (In Russ.)

6. Kalmykova AS, Gerasimova TS. Syndrome of connective tissue dysplasia. The opinion of a pediatrician. Ros Pediatr Zhurn. 2007;(5):27-9. (In Russ.)
7. Milkovska-Dmitrova T. Congenital dysplasia of a connecting tissue at children. Sofia, Bulgaria: Meditsina i fizkul'tura; 1987. 189 p. (In Bulg.)
8. Yeung CK, Yuen KY, Fu KH, Tsang TM, Seto WH, Saing H. Rapid endoscopyroom diagnosis of Campylobacter pylori – associated gastritis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1990 Apr;10(3):357-60.
9. Ermak SYu, Lyalikov SA, Zubritskiy MG, Yanulevich TE. Immunologic features of chronic gastroduodenitis at children depending on an etiological factor. Med Novosti. 2014;(11):76-81. (In Russ.)
10. Matsyuk YaR, Paramonova NS, Karchevskiy AA, Baraban OV. The Morfo-gistokhimichesky characteristic of ekzokrinotsit of a mucosa of a stomach at children with chronic gastritis against the background of a dysplasia of a connecting tissue. Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk. 2017;(1):90-6. (In Russ.)

Submitted 11.05.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Парамонова Н.С. – д.м.н., профессор, заведующая 2-й кафедрой детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;
 Карчевский А.А. – ассистент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;
 Вежель О.В. – заведующая 6-м педиатрическим отделением, Гродненская областная детская клиническая больница;
 Кривецкий Д.С. – врач-эндоскопист, Гродненская областная детская клиническая больница.

Information about authors:

Paramonova N. S. – Doctor of Medical Sciences, head of the Chair of Childhood Diseases No.2, Grodno State Medical University;
 Karchevski A. A. – teacher of the Chair of Childhood Diseases No.2, Grodno State Medical University;
 Vezhal V. V. – head of the pediatric department No. 6, Grodno Regional Children's Clinical Hospital;
 Kryvetski D. S. – endoscopist, Grodno Regional Children's Clinical Hospital.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230015, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней. E-mail: ped2@grsmu.by – Парамонова Нэлла Сергеевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Childhood Diseases No.2. E-mail: ped2@grsmu.by – Nella S. Paramonova.

УШИВАНИЕ РАЗРЫВА ТОНКОЙ КИШКИ ЭВЕРТИРОВАННЫМ МЕХАНИЧЕСКИМ ШВОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ЗАВАДА Н.В., ВОЛКОВ О.Е., РЯБЦЕВА С.Н., ШВЕД И.А.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 29-37.

SMALL INTESTINAL RUPTURE STITCHING UP WITH EVERTED MECHANICAL SUTURE COVERED WITH AMNIOTIC MEMBRANE AS A METHOD FOR ADHESIONS PREVENTION IN THE ABDOMINAL CAVITY (THE EXPERIMENTAL STUDY)

ZAVADA N.V., VOLKOV O.E., RYABTSEVA S.N., SHVED I.A.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):29-37.

Резюме.

Цель – смоделировать механическое повреждение тонкой кишки методом гидродинамического удара и оценить морфологические изменения в зоне эвертированного механического шва тонкой кишки, укрытого амниотической мембраной.

Материал и методы. На кроликах было смоделировано механическое повреждение тонкой кишки и выполнено ушивание дефекта одним из трех способов: группа 1 (РШ) – поврежденная тонкая кишка ушивалась однорядным непрерывным вворачивающим ручным швом нитью 6-0 (шов Шмидена), который укрывался однорядным серозным швом Ламбера; группа 2 (СТ) – повреждение тонкой кишки ушито эвертированным механическим швом в поперечном направлении линейным аппаратом УКЛ-40, эвертированный шов укрывался однорядным серозным швом Ламбера; группа 3 (СТ+АМ) – был наложен эвертированный механический шов в поперечном направлении, который укрывался лоскутом криоконсервированной амниотической мембраны. Животные выводились из эксперимента после выполнения ушивания поврежденной кишки на 7-е, 14-е и 30-е сутки.

Результаты. Оценены: выраженность воспалительной реакции, формирование соединительнотканного рубца, тенденция к формированию фиброзных спаек. Начиная с 7-х суток в стенке тонкой кишки в каждой группе в зоне повреждения отмечалось формирование соединительнотканного рубца. При использовании эвертированного механического шва, укрытого криоконсервированной амниотической мембраной, выявлена статистически достоверно меньшая толщина фиброзного рубца в зоне дефекта стенки кишки и менее выраженное формирование фиброзных спаек вне зоны повреждения, независимо от сроков выведения из эксперимента. Также установлено, что при применении ручного шва отмечается более выраженное фиброзирование с формированием наибольшего по толщине рубца по сравнению с остальными группами.

Заключение. Применение предложенного способа снижает интенсивность образования спаек в брюшной полости.

Ключевые слова: повреждение тонкой кишки, амниотическая мембрана, эвертированный механический шов, фиброз.

Abstract.

Objectives. In an experiment to evaluate adhesions prevention effect of everted mechanical suture covered with an amniotic membrane for intestinal rupture.

Material and methods. Rabbit intestinal rupture model by hydrodynamic strike was used to perform this study. After small

intestine damage modelling, all animals were divided into 3 groups: group 1 (HS) - small intestine damage was sutured with single continuous hand-wound stitches 6-0 (Schmidén's stitch), which was covered by single-row Lembert stitches, subgroup 2 (ST) - with mechanical suture in the transverse direction by the linear stapler device, then it was covered by single-row serous Lembert stitches, subgroup 3 (ST + AM) - an everted mechanical seam was applied in the transverse direction, which was covered with a patch of cryopreserved amniotic membrane. The experimental animals were crucified after intestinal rupture suturing on the 7th, the 14th and the 30th days.

Results. The following morphological changes were assessed: inflammatory reaction severity, connective tissue scar formation, fibrous adhesions tendency. When we used an everted mechanical seam covered with a cryopreserved amniotic membrane patch, we found out the statistically significantly lower fibrous scar thickness in the bowel wall defect area and a less pronounced fibrous adhesions formation outside the damage zones. It was also found out that on using manual suture fibrosis was more pronounced with the largest scar formation in comparison with the other groups.

Conclusions. The proposed method enables the reduction of the abdominal adhesions formation intensity.

Key words: small intestine damage, amniotic membrane, everted mechanical suture, fibrosis.

Ушивание разрывов стенки тонкой кишки является одной из наиболее частых операций при травмах полых органов брюшной полости [1]. Наряду с проблемой несостоятельности кишечного шва, вопрос образования послеоперационных сращений брюшной полости не теряет своей актуальности [2]. После операций на тонкой кишке явления спаечной болезни наблюдаются у 12-15% оперированных, при этом у 3-3,5% больных спайки являются причиной повторных чревосечений по поводу спаечной кишечной непроходимости [3]. Патогенез и морфология спаечного процесса в наши дни остаются предметом многочисленных дискуссий [4].

Известно, что механическое травмирование брюшины при выполнении манипуляций, наличие физических и химических агентов, инородных тел (дренажей) могут приводить к повреждению мезотелиоцитов [5-8]. Отмечена существенная роль баланса процессов фибриногенеза и фибринолиза при спайкообразовании [9-12]. Некоторые исследователи считают, что причиной возникновения всех спаек является воспалительный процесс брюшины [13]. Карбоперитониум при лапароскопических вмешательствах, наличие гемоперитонеума, сопровождающего механические повреждения органов брюшной полости, особенно на фоне перитонита и инфекции, является фактором, провоцирующим развитие спаечных сращений [14-16].

Кроме исследований по усовершенствованию шовного материала, в том числе путем разработки и внедрения механического кишечного шва, актуальным стало направление по изучению различных средств для повышения механической и биологической герметичности швов с эффективной профилактикой несостоятельности, а

также образования внутрибрюшинных спаек [17-26].

Бактериостатическими и иммуномодулирующими свойствами обладает амниотическая мембрана, что определяет ее экспериментальное изучение и клиническое применение в офтальмологии (пластика роговицы), нейрохирургии (пластика мозговых оболочек), комбустиологии (укрытие дефектов кожи), абдоминальной хирургии (профилактика спаечной болезни, укрепление кишечного шва) [27-31].

Целью исследования являлась оценка морфологических изменений в зоне эвертированного механического шва тонкой кишки, укрытого криоконсервированной амниотической мембраной, в сравнении со стандартной методикой ушивания дефекта в различные сроки выведения животных из эксперимента.

Материал и методы

В условиях операционной под внутримышечной комбинированной анестезией у лабораторных животных (27 белых кроликов) выполнялась срединная лапаротомия. Моделирование травмы тонкой кишки осуществлялось методом гидродинамического удара при помощи разработанного нами оригинального универсального ударного аппарата с регулируемой силой и площадью приложения механического воздействия (рис. 1А).

На выведенную в лапаротомную рану кишку накладывался и затягивался первый (проксимальный) турникет. Дистальнее, на расстоянии 5 см от турникета, иглой в ретроградном направлении в кишку вводилось 2-4 мл теплого 0,9% раствора NaCl до полного расправления кишки. На

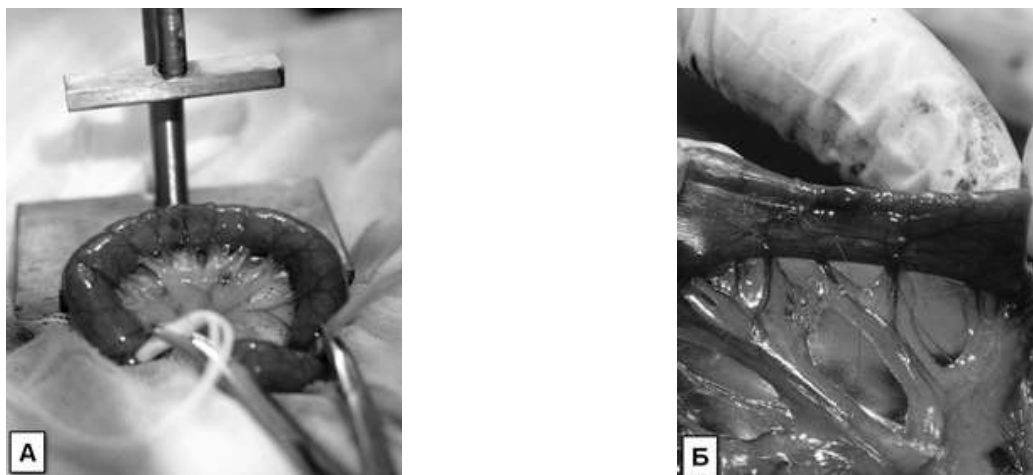


Рисунок 1 – Экспериментальное повреждение стенки кишки: А – расположение тонкой кишки кролика в ударном механизме, Б – наложение на эвертированный механический шов амниотической мембраны.

расстоянии 5 см от проксимального турникета накладывался и затягивался второй (дистальный) турникет. Моделирование закрытой травмы тонкой кишки выполнялось при помощи разработанного нами оригинального универсального ударного аппарата с регулируемой силой и площадью приложения механического воздействия. Аппарат выполнен из стали и состоит из столика (неподвижная часть), отбойника с направляющим стержнем и грузами (подвижная часть), а также системы цельных и полых стержней с фиксаторами (ограничитель). Сила воздействия регулируется изменением массы отбойника и высоты его падения. Для предотвращения сдавливания стенок кишки зазор между поверхностью отбойника и столиком в момент удара выставлялся равным не менее 1,5 мм.

В зависимости от метода закрытия дефекта кишки все животные разделены на три группы:

- группа 1 (РШ) – поврежденная тонкая кишка ушивалась однорядным непрерывным вворачивающим ручным швом нитью 6-0 (шов Шмидена), который укрывался однорядным серозным швом Ламбера (9 животных);

- группа 2 (СТ) – повреждение в тонкой кишке ушито эвертированным механическим швом в поперечном направлении линейным аппаратом УКЛ-40, затем эвертированный шов укрывался однорядным серозным швом Ламбера (9 животных);

- группа 3 (СТ+АМ) – был наложен эвертированный механический шов в поперечном направлении, который укрывался лоскутом криоконсервированной амниотической мембраны

(рис. 1Б). Для этого накладывали серозно-мышечные швы-держалки у противоположенных участков раны, независимо от формы разрыва кишки, чтобы через места фиксации швов-держалок проходила прямая принадлежащая плоскости, перпендикулярной оси кишечной трубки. Швы накладывали атравматическим шовным материалом. Кишку растягивали в поперечном направлении и приподнимали вверх за держалки в виде шатра. Сопоставляли края раны так, чтобы противоположные стенки кишки соприкасались слизистыми. Отступая 5 мм от края раны, подводили бранши линейного механического аппарата УКЛ-40 так, чтобы каждая скоба при прошивании проходила все слои кишечной стенки в порядке: сероза-слизистая-слизистая-сероза. Прошивали кишку. Отсекали ткани сразу над линией механического шва вместе с держалками. Линию шва укрывали амниотической мембраной. Форму и размер лоскута моделировали в соответствии с ушитым разрывом кишки таким образом, чтобы края мембраны отступали от линии шва на 5 мм. Мембрана фиксировалась к кишке узловыми серозными швами атравматическим шовным материалом по углам. Края мембраны дополнительно фиксировали серозными узловыми швами (9 животных).

Животные выводились из эксперимента на 7-е, 14е и 30-е сутки путем передозировки средствами для наркоза. Фрагмент кишки со швом и прилежащими зонами иссекали, фиксировали в 10% растворе формалина для приготовления гистологических препаратов. После фиксации и промывки в проточной воде фрагменты ткани

обезвоживали в батарее спиртов восходящей концентрации (50%, 60%, 70%, 80%, 96%), просветляли в ксилоле и заливали в смесь парафина и пчелиного воска для изготовления парафиновых блоков. Далее готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм из зоны рубца и отступая 5 мм от нее (вне зоны). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике, а также использовалась гистохимическая окраска на соединительную ткань – трихромом.

Измерения толщины фиброзной ткани в зоне рубца и фиброзных образований со стороны серозной оболочки стенки вне зоны основного повреждения тонкой кишки проводили при помощи приложения «Line measurements» программы анализа изображений «Bioscan NT». Для морфометрического исследования микропрепараты фотографировали в 3 полях зрения (увеличение $\times 40$) с разрешением 2048 на 1536 пикселей при помощи микроскопа фирмы «Zeiss» и цифровой камеры «Canon Power Shot G3». Результаты измерений представлены в пикселях (пкс). Базы данных с результатами морфометрических исследований формировались с использованием MS Excel.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы STATISTICA (StatSoft). Для статистической обработки полученных данных, учитывая характер распределения, использовали непараметрические методы: при сравнении двух подгрупп – U-критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$), более двух групп – H-критерий Краскала-Уоллиса ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На 7-е сутки в стенке тонкой кишки каждой группы в зоне повреждения отмечалось формирование соединительнотканного рубца. В РШ-

группе выявлено формирование кистозных полостей в гранулемах вокруг шовного материала. В СТ-группе рубец был представлен зрелой фиброзной тканью без воспалительных изменений. В СТ+АМ группе фиброзная ткань рубца была слабо инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами с формированием гранул инородных тел (иногда в виде кистозных образований), местами с формированием лимфоидных фолликул.

Средняя толщина фиброзной ткани в области рубца тонкой кишки была значительно выше в РШ-группе, меньших размеров в СТ-группе и минимальной толщины в СТ+АМ-группе (табл. 1).

Вне зоны повреждения стенки тонкой кишки со стороны серозного слоя также отмечалось формирование соединительной ткани в виде диффузного утолщения с минимальной круглоклеточной инфильтрацией во всех подгруппах (рис. 2А-Г). В меньшей степени разрастания фиброзной ткани наблюдались в СТ+АМ-группе (рис. 2В, 2Г).

На 14 сутки в стенке тонкой кишки каждой подгруппы в зоне повреждения также отмечалось формирование соединительнотканного рубца. Ткань рубца тонкой кишки РШ-группы была представлена фиброзной тканью со скудной лимфо-плазмóцитарной инфильтрацией с формированием гигантоклеточных гранул вокруг шовного материала. В СТ-группе рубец был представлен зрелой фиброзной тканью без воспалительных изменений. В СТ+АМ-группе зона повреждения стенки тонкой кишки была представлена отечной соединительной тканью с неравномерной лимфо-нейтрофильной инфильтрацией вокруг амниотической мембраны или фиброзной ткани со скудной лимфоцитарной инфильтрацией.

Таблица 1 – Средняя толщина фиброзной ткани через 7 суток

Толщина рубца, пкс	Группа, Me(P25;P75)			p
	РШ ₁	СТ ₂	СТ+АМ ₃	
Зона рубца	1079,5 (988;1203), n=3***	541,3 (343;573), n=3	404,0 (220;530), n=3	*p _{1,2,3} < 0,0001, **p ₁₋₂ < 0,001 **p ₁₋₃ < 0,0001, **p ₂₋₃ < 0,13
Вне зоны рубца	204,8 (182;210), n=3	75,5 (64;81), n=3	55,5 (52;60), n=3	*p _{1,2,3} < 0,001, **p ₁₋₂ < 0,0001 **p ₁₋₃ < 0,0001, **p ₂₋₃ < 0,001

Примечание: РШ – ручной шов, СТ – механический шов, СТ+АМ – механический шов + амниотическая мембрана, * – Kruskal-Wallis test, ** – Mann-Whitney U test, ***n – количество животных в группах (измерена толщина фиброзной ткани не менее, чем 11-ти участков в каждом препарате).

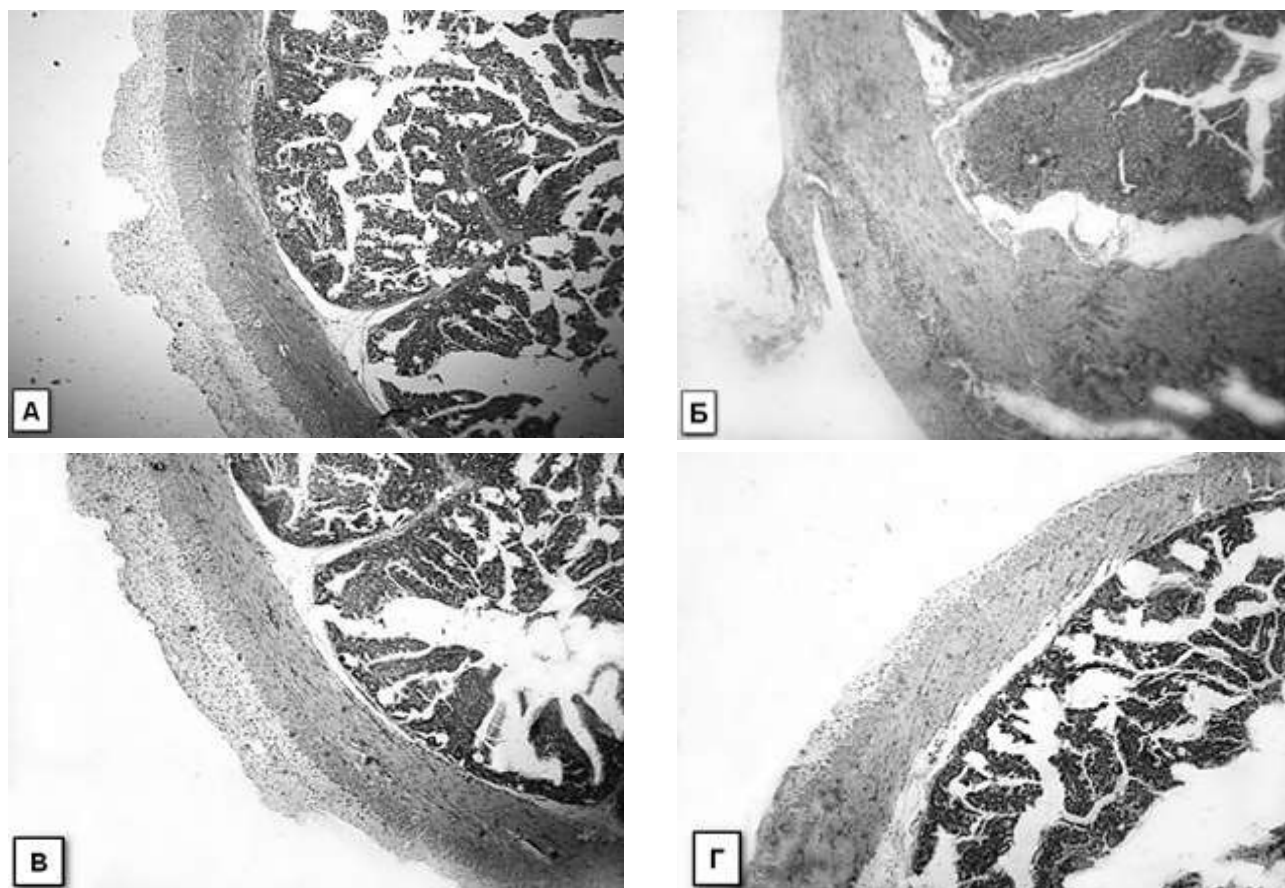


Рисунок 2 – Изменения стенки тонкой кишки вне зоны повреждения на 7-е сутки:

А – стенка тонкой кишки РШ-подгруппы (трихром, х40); Б – стенка тонкой кишки СТ-подгруппы;
В, Г – фибрирование серозного слоя в стенке тонкой кишки СТ+АМ-подгруппы (гематоксилин-эозин, х40).

Таблица 2 – Средняя толщина фиброзной ткани тонкой кишки на 14 сутки

Толщина фиброзного рубца, пкс	Группа, Ме(Р25;Р75)			р
	РШ ₁	СТ ₂	СТ+АМ ₃	
Зона рубца	459,2 (266; 499), n=3***	165,5 (114;258), n=3	250,3 (127; 319), n=3	*p ₁₋₂₋₃ <0,02, **p ₁₋₂ <0,002 **p ₁₋₃ <0,02, **p ₂₋₃ <0,17
Вне зоны рубца	205 (162;340), n=3	57,2 (52;78), n=3	28,6 (24;36), n=3	*p ₁₋₂₋₃ <0,0002, **p ₁₋₂ <0,0003 **p ₁₋₃ <0,0001, **p ₂₋₃ <0,0001

Примечание: РШ – ручной шов, СТ – механический шов, СТ+АМ – механический шов + амниотическая мембрана, * – Kruskal-Wallis test, ** – Mann-Whitney U test, ***n – количество животных в группах (измерена толщина фиброзной ткани не менее, чем 11-ти участков в каждом препарате).

Средняя толщина фиброзной ткани в области рубца тонкой кишки была выше в РШ-группе, меньших размеров – в СТ+АМ-группе и минимальной толщины в СТ-группе (табл. 2).

Вне зоны повреждения кишки со стороны серозного слоя также отмечалось формирование соединительной ткани в виде диффузного утол-

щения последнего стенки кишки и/или прилежащей клетчатки во всех подгруппах. При этом средняя толщина фиброзной ткани со стороны серозного слоя кишки была выше в РШ-группе, наименьшая – в СТ+АМ-группе (табл. 2).

На 30 сутки ткань рубца тонкой кишки РШ-группы была представлена зрелой фиброз-

ной тканью со скудной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с формированием гигантоклеточных гранул вокруг шовного материала. В СТ-группе рубец был сформирован фиброзной тканью со слабой лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией. В СТ+АМ-подгруппе изменения в области зоны повреждения стенки кишки носили разный характер: в одних случаях рубец был представлен отечной соединительной тканью со слабо выраженной лимфо-нейтрофильной инфильтрацией вокруг амниотической мембраны, в других, в зоне повреждения выявлена зрелая фиброзная ткань с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией, отсутствием амниотической мембраны, наличием гигантоклеточных гранул инородных тел с кистозной полостью в центре.

Средняя толщина фиброзной ткани в области рубца тонкой кишки также была выше в РШ-группе, меньших размеров – в СТ- и СТ+АМ группах (табл. 3).

Вне зоны повреждения стенки тонкой кишки со стороны серозного слоя также отмечалось формирование соединительной ткани с диффузным утолщением данного слоя стенки кишки и/или прилежащей клетчатки во всех подгруппах. Наиболее грубый фиброз серозного слоя кишки выявлен в РШ-группе. Минимальное фиброзирование отмечено в серозном слое тонкой кишки СТ+АМ-группы. При этом средняя толщина фиброзной ткани со стороны серозного слоя вне зоны повреждения тонкой кишки была выше в РШ-группе, наименьшая – в СТ+АМ-группе (табл. 3).

При обработке данных установлено достоверное статистически значимое различие как по толщине формирования фиброзного рубца в зоне повреждения тонкой кишки в различные сроки

выведения животных в группах, так и формированию фиброзных септ вне зоны повреждения. Также установлено, что при применении ручного шва отмечалось более выраженное фиброзирование с формированием наибольшего по толщине рубца по сравнению с остальными группами, независимо от сроков выведения из эксперимента. Аналогичная тенденция выявлена в отношении разрастания фиброзной ткани по висцеральной брюшине кишечника: толщина фиброзных разрастаний вне зоны шва преобладала в РШ-группе.

Заключение

При моделировании разрыва тонкой кишки методом гидродинамического удара возможно эффективное воспроизведение механического повреждения органа, что позволяет изучать характер повреждений в месте разрыва и дать оценку выявленным морфологическим изменениям.

В результате моделирования повреждения тонкой кишки у кролика с последующим ушиванием дефекта различными способами наблюдались воспалительные изменения с формированием соединительнотканного рубца во всех группах. При использовании эвертированного механического шва, укрытого криоконсервированной амниотической мембраной, выявлена статистически достоверно меньшая толщина фиброзного рубца в зоне дефекта стенки кишки и менее выраженное формирование фиброзных спаек вне зоны повреждения, независимо от сроков выведения из эксперимента. Также установлено, что при применении ручного шва отмечается более выраженное фиброзирование с формированием наибольшего по толщине рубца по сравнению с остальными группами.

Таблица 3 – Средняя толщина фиброзной ткани на 30 суток

Толщина фиброзного рубца, пкс	Группа, Ме(Р25;Р75)			p
	РШ ₁	СТ ₂	СТ+АМ ₃	
Зона рубца	596,4 (570;629), n=3***	331,8 (307;426), n=3	547,6 (487;561), n=3	*p ₁₋₂₋₃ <0,002, **p ₁₋₂ <0,02 **p ₁₋₃ <0,001, **p ₂₋₃ <0,015
Вне зоны рубца	1458,4 (1358;1526), n=3	382,8 (342;437), n=3	39,4 (31;50), n=3	*p ₁₋₂₋₃ <0,0001, **p ₁₋₂ <0,0001 **p ₁₋₃ <0,0001, **p ₂₋₃ <0,0001

Примечание: РШ – ручной шов, СТ – механический шов, СТ+АМ – механический шов + амниотическая мембрана, * – Kruskal-Wallis test, ** – Mann-Whitney U test, ***n – количество животных в группах (измерена толщина фиброзной ткани не менее, чем 11-ти участков в каждом препарате).

Применение предложенного способа закрытия дефекта стенки тонкой кишки (наложение эвертированного механического шва с последующим укрытием криоконсервированной амниотической мембраной) снижает интенсивность разрастания фиброзной ткани вне зоны рубца и может препятствовать развитию спаечной болезни в будущем.

Литература

1. Завада, Н. В. Диагностика и лечение повреждений тонкой и толстой кишки при изолированной и сочетанной травме живота / Н. В. Завада, О. Е. Волков // Экстрен. медицина. – 2014. – № 3. – С. 80–98.
2. Профилактика спаечной болезни брюшной полости в раннем послеоперационном периоде / В. А. Ступин [и др.] // Медицина. – 2014. – № 1. – С. 114–119.
3. Запорожец, А. А. Причины возникновения спаек брюшины после первичных асептических операций на желудочно-кишечном тракте и метод их профилактики / А. А. Запорожец // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2011. – Т. 170, № 2. – С. 14–30.
4. Тотчиев, Г. Ф. Спаечная болезнь: физиологические аспекты, механизмы предупреждения / Г. Ф. Тотчиев // Эффектив. фармакотерапия. – 2013. – № 28. – С. 18–20.
5. Mutsaers, S. E. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair / S. E. Mutsaers // Respiriology. – 2002 Sep. – Vol. 7, N 3. – P. 171–191.
6. Mutsaers, S. E. The mesothelial cell / S. E. Mutsaers // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2004 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 9–16.
7. A Modern Biomaterial for Adhesion Prevention / G. S. diZerega [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2007 Apr. – Vol. 81, N 1. – P. 239–250.
8. Итала, Э. Атлас абдоминальной хирургии. В 3 т. Т. 1. Абдоминальная хирургия / Э. Итала. – М.: Мед. лит, 2009. – 448 с.
9. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue / L. Holmdahl [et al.] // APMIS. – 1997 Jan. – Vol. 105, N 1/6. – P. 25–30.
10. Jones, P. A. Degradation of connective tissue matrices by macrophages. II. Influence of matrix composition on proteolysis of glycoproteins, elastin, and collagen by macrophages in culture / P. A. Jones, Z. Werb // J. Exp. Med. – 1980 Dec. – Vol. 152, N 6. – P. 1527–1536.
11. Raftery, A. T. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat / A. T. Raftery // Eur. Surg. Res. – 1981. – Vol. 13, N 6. – P. 397–401.
12. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery / D. Scott-Coombes [et al.] // Br. J. Surg. – 1995 Mar. – Vol. 82, N 3. – P. 414–417.
13. Шальков, Ю. Л. Спаечный синдром / Ю. Л. Шальков. – М.: Бином, 2011. – 240 с.
14. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum / J. O. van Baal [et al.] // Tissue Cell. – 2017 Feb. – Vol. 49, N 1. – P. 95–105.
15. Effects of topical treatment with euphorbia tirucalli latex on the survival and intestinal adhesions in rats with experimental peritonitis / L. A. de Araújo [et al.] // Arq. Bras. Cir. Dig. – 2015 Nov-Dec. – Vol. 28, N 4. – P. 243–246.
16. The Effects of Hydrophilic Polyethylene Glycol-Based Adhesion Barrier Use to Prevent Intra-abdominal Adhesions in Intra-abdominal Sepsis Model / G. S. Ozbalci [et al.] // Indian J. Surg. – 2015 Dec. – Vol. 77, suppl. 2. – P. 398–402.
17. Возможности, результаты и перспективы укрепления кишечных швов фибрин-коллагеновой субстанцией «ТахоКомб» / А. В. Воленко [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2004. – № 2. – С. 53–55.
18. Горский, В. А. Технические аспекты аппликации биополимера «ТахоКомб» при операциях на органах брюшной полости / В. А. Горский // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2001. – № 5. – С. 43–46.
19. Жуковская, И. И. Опыт. Качество. Инновации: [о продукции ООО «Линтекс»] [Электронный ресурс] / И. И. Жуковская. – 2015. – Режим доступа: <http://federalbook.ru/files/Reestr/Company/FSZ/16/FSZ%2016-24.pdf>.
20. Кондратович, Л. М. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами (обзор литературы) / Л. М. Кондратович // Вестн. новых мед. технологий. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 169–172.
21. Матвеев, Н. Л. Результаты применения 4% раствора икодекстрина для профилактики спаечного процесса после хирургических и гинекологических операций / Н. Л. Матвеев, Д. Ю. Арутюнян, М. А. Дигаева // Эндоскоп. хирургия. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 45–54.
22. Butureanu, S. A. Pathophysiology of adhesions / S. A. Butureanu, T. A. Butureanu // Chirurgia (Bucur). – 2014 May-Jun. – Vol. 109, N 3. – P. 293–298.
23. Effect of the combination of fibrin glue and growth hormone on intestinal anastomoses in a pig model of traumatic shock associated with peritonitis / P. Wang [et al.] // World. J. Surg. – 2009 Mar. – Vol. 33, N 3. – P. 567–576.
24. Hypoxia-generated superoxide induces the development of the adhesion phenotype / N. M. Fletcher [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2008 Aug. – Vol. 45, N 4. – P. 530–536.
25. Influence of lipid membrane rigidity on properties of supporting polymer / M. S. Jablin [et al.] // Biophys. J. – 2011 Jul. – Vol. 101, N 1. – P. 128–133.
26. Kamel, R. M. Prevention of postoperative peritoneal adhesions / R. M. Kamel // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010 Jun. – Vol. 150, N 2. – P. 111–118.
27. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications / A. C. Mamede [et al.] // Cell. Tissue. Res. – 2012 Aug. – Vol. 349, N 2. – P. 447–458.
28. Fairbairn, N. G. The clinical applications of human amnion in plastic surgery / N. G. Fairbairn, M. A. Randolph, R. W. Redmond // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2014 May. – Vol. 67, N 5. – P. 662–675.
29. Amniotic membrane and amniotic cells: Potential therapeutic tools to combat tissue inflammation and fibrosis? / U. Manuelpillai [et al.] // Placenta. – 2011 Oct. – Vol. 32, suppl. 4. – P. S320–S325.
30. Applications of amniotic membrane and fluid in stem cell biology and regenerative medicine / K. Rennie [et al.] //

Stem. Cells. Int. – 2012. – Vol. 2012. – P. 721538.

31. Covering the colon anastomoses with amniotic membrane prevents the negative effects of early intraperitoneal 5-FU

administration on anastomotic healing / M. Uludag [et al.] // Int. J. Colorectal Dis. – 2010 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 223–232.

Поступила 03.03.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Zavada NV, Volkov OE. Diagnostics and treatment of injuries of a small and large intestine at the isolated and combined injury of a stomach. *Ekstren Meditsina*. 2014;(3):80-98. (In Russ.)
2. Stupin VA, Mudarisov RR, Aliev SR, Gafina AA, Dzhabbarova AD. Prophylaxis of an adhesive disease of an abdominal cavity in the early postoperative period. *Meditsina*. 2014;(1):114-9. (In Russ.)
3. Zaporozhets AA. The causes of commissures of a peritoneum after primary aseptic digestive tract operations and a method of their prophylaxis. *Vestn Khirurgii im II Grekova*. 2011;170(2):14-30. (In Russ.)
4. Totchiev GF. Adhesive disease: physiological aspects, mechanisms of prevention. *Effektiv Farmakoterapiia*. 2013;(28):18-20. (In Russ.)
5. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology*. 2002 Sep;7(3):171-91.
6. Mutsaers SE. The mesothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Jan;36(1):9-16.
7. diZerega GS, Cortese S, Rodgers KE, Block KM, Falcone SJ, Juarez TG, et al. A Modern Biomaterial for Adhesion Prevention. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007 Apr;81(1):239-50. doi: 10.1002/jbm.b.30659
8. Itala E. Atlas of abdominal surgery. In 3 t. T 1 Abdominal surgery. Moscow, RF: Med lit; 2009. 448 p. (In Russ.)
9. Holmdahl L, Falkenberg M, Ivarsson M-L, Risberg B. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue. *APMIS*. 1997 Jan;105(1-6):25-30. doi: 10.1111/j.1699-0463.1997.tb00535.x
10. Jones PA, Werb Z. Degradation of connective tissue matrices by macrophages. II. Influence of matrix composition on proteolysis of glycoproteins, elastin, and collagen by macrophages in culture. *J Exp Med*. 1980 Dec;152(6):1527-36.
11. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res*. 1981;13(6):397-401.
12. Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg*. 1995 Mar;82(3):414-7.
13. Shal'kov YuL. Commissural syndrome. Moscow, RF: Binom; 2011. 240 p. (In Russ.)
14. van Baal JO, Van de Vijver KK, Nieuwland R, van Noorden CJ, van Driel WJ, Sturk A, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell*. 2017 Feb;49(1):95-105. doi: 10.1016/j.tice.2016.11.004
15. de Araújo LA, Mrué F, Neves RA, Alves MM, da Silva-Júnior NJ, Silva MS, et al. Effects of topical treatment with euphorbia tirucalli latex on the survival and intestinal adhesions in rats with experimental peritonitis. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Nov-Dec;28(4):243-6. doi: 10.1590/S0102-6720201500040006
16. Ozbalci GS, Sulaimanov M, Hazinedaroğlu SM, Törüner A. The Effects of Hydrophilic Polyethylene Glycol-Based Adhesion Barrier Use to Prevent Intra-abdominal Adhesions in Intra-abdominal Sepsis Model. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 2):398-402. doi: 10.1007/s12262-013-0852-1
17. Volenko AV, Faller AP, Shurkalin BK, Gorskiy VA, Leonenko IV, Andreev SS, i dr. Possible, results and prospects of strengthening of intestinal sutures fibrin-collagen substance «tachocomb». *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2004;(2):53-5. (In Russ.)
18. Gorskiy VA. Technical aspects of application of a biopolymer of "Takhokomb" at abdominal organs operations. *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2001;(5):43-6. (In Russ.)
19. Zhukovskaya II. Experience. Quality. Innovations: [about production of LLC Linteks] [Elektronnyi resurs]. 2015. Rezhim dostupa: <http://federalbook.ru/files/Reestr/Company/FSZ/16/FSZ%2016-24.pdf>. (In Russ.)
20. Kondratovich LM. The basis for understanding the formation of adhesions in the abdominal cavity. Intraoperative prevention of protivopolozhnyimi barrier drugs (review of literature). *Vestn Novykh Med Tekhnologii*. 2014;21(3):169-72. (In Russ.)
21. Matveev HL, Arutyunyan DYU, Digaeva MA. The results of the application of 4% solution of Icodextrin for the prevention of adhesions after surgical and gynecological operations. *Endoskop Khirurgiia*. 2008;14(3):45-54. (In Russ.)
22. Butureanu SA, Butureanu TA. Pathophysiology of adhesions. *Chirurgia (Bucur)*. 2014 May-Jun;109(3):293-8.
23. Wang P, Wang J, Zhang W, Li Y, Li J. Effect of the combination of fibrin glue and growth hormone on intestinal anastomoses in a pig model of traumatic shock associated with peritonitis. *World J Surg*. 2009 Mar;33(3):567-76. doi: 10.1007/s00268-008-9889-x
24. Fletcher NM, Jiang ZL, Diamond MP, Abu-Soud HM, Saed GM. Hypoxia-generated superoxide induces the development of the adhesion phenotype. *Free Radic Biol Med*. 2008 Aug;45(4):530-6. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.05.002
25. Jablin MS, Dubey M, Zhernenkov M, Toomey R, Majewski J. Influence of lipid membrane rigidity on properties of supporting polymer. *Biophys J*. 2011 Jul;101(1):128-33. doi: 10.1016/j.bpj.2011.05.054
26. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Jun;150(2):111-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.003
27. Mamede AC, Carvalho MJ, Abrantes AM, Laranjo M, Maia CJ, Botelho MF. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. *Cell Tissue Res*. 2012 Aug;349(2):447-58. doi: 10.1007/s00441-012-1424-6
28. Fairbairn NG, Randolph MA, Redmond RW. The clinical applications of human amnion in plastic surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 May;67(5):662-75. doi: 10.1016/j.bjps.2014.01.031

29. Manuelpillai U, Moodley Y, Borlongan CV, Parolini O. Amniotic membrane and amniotic cells: Potential therapeutic tools to combat tissue inflammation and fibrosis? *Placenta*. 2011 Oct;32 Suppl 4:S320-5. doi: 10.1016/j.placenta.2011.04.010
30. Rennie K, Gruslin A, Hengstschläger M, Pei D, Cai J, Nikaido T, et al. Applications of amniotic membrane and fluid in stem cell biology and regenerative medicine. *Stem Cells Int*. 2012;2012:721538. doi: 10.1155/2012/72153
31. Uludag M, Ozdilli K, Citgez B, Yetkin G, Ipcioglu OM, Ozcan O, et al. Covering the colon anastomoses with amniotic membrane prevents the negative effects of early intraperitoneal 5-FU administration on anastomotic healing. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Feb;25(2):223-32. doi: 10.1007/s00384-009-0833-9

Submitted 03.03.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Завада Н.В. – д.м.н., профессор кафедры неотложной хирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Волков О.Е. – аспирант кафедры неотложной хирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Рябцева С.Н. – к.м.н., научный сотрудник патоморфологической группы Научно-исследовательской лаборатории, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Швед И.А. – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник патоморфологической группы Научно-исследовательской лаборатории, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Zavada N.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Emergency Surgery, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Volkov O.E. – postgraduate of the Chair of Emergency Surgery, Belarusian Medical Academy of Post --Graduate Education;

Ryabtseva S.N. – Candidate of Medical Sciences, research officer of the pathomorphologic team of the Scientific-Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Shved I.A. – Doctor of Medical Sciences, professor, principal officer of the pathomorphologic team of the Scientific-Research Laboratory Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра неотложной хирургии. E-mail: helgivvv@gmail.com – Волков Олег Евгеньевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Emergency Surgery. E-mail: helgivvv@gmail.com – Oleg E. Volkov.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА УШИВАНИЯ РАЗРЫВА ТОНКОЙ КИШКИ ЭВЕРТИРОВАННЫМ МЕХАНИЧЕСКИМ ШВОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

ВОЛКОВ О.Е., ЗАВАДА Н.В. ЛАДУТЬКО И.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 38-45.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF APPLYING THE METHOD OF STITCHING UP SMALL INTESTINE RUPTURES WITH EVERTED MECHANICAL SUTURE USING AMNIOTIC MEMBRANE

VOLKOV O.E., ZAVADA N.V., LADUTKO I.M.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):38-45.

Резюме.

Цель – доказать в эксперименте на кроликах эффективность ушивания разрыва тонкой кишки методом эвертированного механического шва с амниотической мембраной.

Материал и методы. На кроликах было смоделировано механическое повреждение тонкой кишки методом гидродинамического удара. После моделирования повреждения тонкой кишки все животные были разделены на 3 группы: П0 - ушивание кишки выполнялось незамедлительно, ПЗ - поврежденная петля кишки после ее повреждения помещалась в брюшную полость, которая закрывалась одиночными швами, а через 3 часа выполнялась релапаротомия и ушивание кишки, П24 - брюшная полость после повреждения кишки и погружения ее в брюшную полость ушивалась, а через 24 часа выполнялась повторная операция и ушивание поврежденной кишки. В каждой из групп выполнено ушивание одним из трех способов: подгруппа 1 (РШ) – поврежденная тонкая кишка ушивалась однорядным непрерывным вворачивающим ручным швом нитью 6-0 (шов Шмидена), который укрывался однорядным серозным швом Ламбера; подгруппа 2 (СТ) – повреждение тонкой кишки ушито эвертированным механическим швом в поперечном направлении линейным аппаратом УКЛ-40, эвертированный шов укрывался однорядным серозным швом Ламбера; подгруппа 3 (СТ+АМ) – был наложен эвертированный механический шов в поперечном направлении, который укрывался лоскутом криоконсервированной амниотической мембраны. Животные выводились из эксперимента после выполнения ушивания поврежденной кишки на 7-е, 14-е и 30-е сутки. Результаты. Оценены послеоперационная летальность, длительность операции, частота несостоятельности, механическая прочность шва и выраженность спаечного процесса в брюшной полости.

Заключение. Предложенный шов показал более высокую эффективность, чем стандартная методика ушивания кишки.

Ключевые слова: повреждение тонкой кишки, амниотическая мембрана, эвертированный механический шов, несостоятельность шва, спаечная болезнь.

Abstract.

Objectives. In an experiment on rabbits to prove the effectiveness of stitching up the small intestine rupture by the method of everted mechanical suture covered with an amniotic membrane.

Material and methods. Rabbit intestinal rupture model by hydrodynamic strike was used to perform this study. After small intestine damage modelling all animals were divided into 3 groups: P0 – ruptured intestine suturing was performed immediately, P3 – damaged intestine was placed in the abdominal cavity, which was closed with single stitches, and 3 hours later relaparotomy and intestine suturing were performed, P24 – damaged intestine was placed in the abdominal

cavity, which was closed with single stitches, and 24 hours later relaparotomy and intestine suturing were performed. In each of the groups, suturing was performed in one of three ways: subgroup 1 (HS) – small intestine damage was sutured with single continuous hand-wound stitches 6-0 (Schmiden's stitch), which was covered by single-row Lembert stitches, subgroup 2 (ST) – with mechanical suture in the transverse direction by the linear stapler device, then it was covered by single-row serous Lembert stitches, subgroup 3 (ST + AM) – an everted mechanical seam was applied in the transverse direction, which was covered with a patch of cryopreserved amniotic membrane. The experimental animals were crucified after intestinal rupture suturing on the 7th, the 14th and the 30th days.

Results. Postoperative mortality, operation duration, leakage rate, mechanical stitch strength and severity of the adhesive process in the abdominal cavity were evaluated.

Conclusions. The proposed suture showed a higher efficacy than the standard intestine suturing technique.

Key words: *small intestine damage, amniotic membrane, everted mechanical suture, leakage rate, adhesive process.*

Основным методом хирургического лечения пациентов с повреждениями тонкой кишки при закрытой травме живота является ее ушивание ручным способом [1-3]. Частота несостоятельности кишечного шва при осложненном течении заболеваний (перитонит, сочетанная травма, синдром системного воспалительного ответа) достигает 31% [4]. При этом тонкая кишка является важнейшим иммуномодулирующим органом взрослого человека. Именно через слизистую кишки криптогенным путем организм контактирует с наибольшим (по сравнению с другими органами и тканями) количеством антигенов и наибольшим их разнообразием, что косвенно подтверждается самым большим по массе содержанием лимфоидной ткани в кишке [5-6]. Централизация кровообращения при травматическом шоке, сопровождающаяся дефицитом мезентериального кровотока и особо чувствительной к гипоперфузии, слизистой оболочке тонкой кишки, приводит к острой ишемии, ацидозу, гипотермии, коагулопатии и последующим ишемически-реперфузионным эффектам, влияющим на функционирование органа и репаративные процессы в нем [7-10]. Описывается усиление бактериальной транслокации в ишемизированной кишке [11-12], при развитии ССВО и сепсиса [5, 13]. Несмотря на большое количество предложенных к настоящему моменту способов кишечного шва [14-17], выполненных как в условия перитонита, так и без него, разработка методов ушивания тонкой кишки при ее повреждении остается актуальной проблемой современной медицины.

Цель исследования – доказать в эксперименте эффективность ушивания тонкой кишки методом эвертированного механического шва с амниотической мембраной при ее разрыве.

Материал и методы

С соблюдением этических норм обращения с лабораторными животными, под внутримышечной комбинированной анестезией у 81 белого кролика выполнялась срединная лапаротомия. Моделирование травмы тонкой кишки осуществлялось при помощи разработанного нами оригинального универсального ударного аппарата с регулируемой силой и площадью приложения механического воздействия. На выведенную в лапаротомную рану кишку накладывался и затягивался первый (проксимальный) турникет. Дистальнее, на расстоянии 5 см от турникета, иглой в ретроградном направлении в кишку вводилось 2-4 мл теплого 0,9% раствора NaCl до полного расправления кишки. На расстоянии 5 см от проксимального турникета накладывался и затягивался второй (дистальный) турникет. Моделирование закрытой травмы тонкой кишки выполнялось при помощи разработанного нами оригинального универсального ударного аппарата с регулируемой силой и площадью приложения механического воздействия. Аппарат выполнен из стали и состоит из столика (неподвижная часть), отбойника с направляющим стержнем и грузами (подвижная часть), а также системы цельных и полых стержней с фиксаторами (ограничитель). Сила воздействия регулируется изменением массы и высоты падения отбойника. Для предотвращения сдавливания стенок кишки зазор между поверхностью отбойника и столиком в момент удара составлялся равным не менее 1,5 мм.

После моделирования повреждения тонкой кишки все животные были разделены на 3 группы:

- группа П0, без перитонита, ушивание кишки выполнялось незамедлительно (27 животных);
- группа ПЗ, поврежденная петля кишки

после ее повреждения помещалась в брюшную полость, которая закрывалась одиночными швами, а через 3 часа выполнялась релапаротомия и ушивание кишки (27 животных);

– группа П24 (суточный перитонит), брюшная полость после повреждения кишки и погружения ее в брюшную полость ушивалась, а через 24 часа выполнялась повторная операция и ушивание поврежденной кишки (27 животных).

В каждой из этих групп в зависимости от метода ушивания кишки выделены 3 подгруппы:

Подгруппа 1 (РШ) – поврежденная тонкая кишка ушивалась однорядным непрерывным вворачивающим ручным швом нитью 6-0 (шов Шмидена), который укрывался однорядным серозным швом Ламбера.

Подгруппа 2 (СТ) – повреждение тонкой кишки ушито эвертированным механическим швом в поперечном направлении линейным аппаратом УКЛ-40. Эвертированный шов укрывался однорядным серозным швом Ламбера.

Подгруппа 3 (СТ+АМ) – был наложен эвертированный механический шов в поперечном направлении, который укрывался лоскутом криоконсервированной амниотической мембраны. Для этого накладывали серозно-мышечные швы-держалки у противоположенных участков раны независимо от формы разрыва кишки, чтобы через места фиксации швов-держалок проходила прямая принадлежащая плоскости, перпендикулярной оси кишечной трубки. Швы накладывали атравматическим шовным материалом. Кишку растягивали в поперечном направлении и приподнимали вверх за держалки в виде шатра. Сопоставляли края раны так, чтобы противоположные стенки кишки соприкасались слизистыми. Отступая 5 мм от края раны, подводили бранши линейного механического аппарата УКЛ-40 так, чтобы каждая скоба при прошивании проходила все слои кишечной стенки в порядке: сероза-слизистая-слизистая-сероза. Прошивали кишку. Отсекали ткани сразу над линией механического шва вместе с держалками. Линию шва укрывали амниотической мембраной. Форму и размер лоскута моделировали в соответствии с ушитым разрывом кишки таким образом, чтобы края мембраны отступали от линии шва на 5 мм. Мембрана фиксировалась к кишке узловыми серозными швами атравматическим шовным материалом по углам. Края мембраны дополнительно фиксировали серозными узловыми швами.

Животные выводились из эксперимента после выполнения ушивания поврежденной кишки на 7-е, 14-е и 30-е сутки (С7, С14, С30) путем передозировки средствами для наркоза. Выполнялась оценка механической герметичности наложенных швов (отсутствие или наличие несостоятельности), а также оценивался внешний вид шва. Механическую прочность швов у лабораторных животных определяли методом пневмопрессии. Для определения степени выраженности спаечного процесса в брюшной полости животных применялась система семантического дифференциала – перевода качественных признаков в количественный показатель с присвоением 1-го, 3-х или 5 баллов каждому из четырех признаков и подсчета среднего значения. Оценивались: степень распространенности спаечного процесса (по этажам брюшной полости), изменения диаметра кишечной трубки (степень стенозирования), количество спаек и их морфологический характер (шнуровидные, мембранозные, плоскостные).

Учитывая распределение количественных данных, отличное от нормального, для описания данных использовались медиана (Me) и процентиля (P25, P75), для выявления различий между группами – непараметрические методы.

Результаты и обсуждение

После моделирования разрыва тонкой кишки и незамедлительного его ушивания, (группа П0) летальности ни в одной из подгрупп не наблюдалось. Ни у одного кролика не было выявлено признаков перитонита при выведении из эксперимента. Все швы были состоятельными с наличием грануляционной ткани и признаками начинающейся эпителизации. На 14-е сутки в брюшной полости во всех случаях выявлено незначительное количество серозного экссудата. К 30-м суткам брюшная полость полностью соответствовала здоровой, признаков местных (раневых) и интраабдоминальных инфекционных осложнений не было выявлено ни в одном из экспериментов.

При моделировании 3-часового (группа П3) перитонита у 27 животных и ушивании разрывов кишки тремя различными способами летальность составила 26% (7 кроликов): в подгруппе П3/РШ погибло 3 кролика (33%), в подгруппе П3/СТ – 3 (33%), в подгруппе П3/СТ+АМ – 1 кролик (11%).

При моделировании суточного перитонита (П24) у 27 животных и ушивании разрывов кишки тремя различными способами летальность составила 44% (12 кроликов): в подгруппе П24/РШ – 55% (5 кроликов), в подгруппе П24/СТ – 44% (4 кролика), в подгруппе П24/СТ+АМ – 33% (3 кролика). У трех животных из подгрупп П24/РШ, П24/РШ и П24/СТ соответственно отмечены признаки раневых инфекций в виде инфильтрации гиперемии и отека тканей раны. В подгруппах П24/РШ и П24/СТ выявлены шнуровидные, мембранозные и плоскостные спайки как в области шва, так и на удалении. В подгруппе П24/СТ+АМ в области шва спаечный процесс был выражен минимально, однако на удалении от зоны операции определялись соединительнотканые мембранозные и плоскостные спайки как висцеральной, так и париетальной брюшины.

При изучении внутрибрюшных осложнений выявлено, что несостоятельность шва наблюдалась у 5 животных (6,1%). Во всех случаях несостоятельность шва привела к летальным исходам: в группе П0 несостоятельность шва не развилась ни в одном случае, в группе П3 несостоятельность развилась у одного животного на 4-е сутки после операции. В группе П24 данное осложнение отмечено у 4 кроликов (14,8%).

При изучении различных способов ушивания кишки в группах П3 и П24 выявлено, что в подгруппах ручного шва (РШ) послеоперационный период сопровождался несостоятельностью у 2-х животных, в подгруппах СТ – у 2-х животных, в подгруппах СТ+АМ – у одного животного. Кролики погибали преимущественно после 7 суток: 7-е (2 животных), 8-е и 11-е сутки. Один кролик погиб на 4-е сутки.

Учитывая отработку техники оперативных вмешательств, благодаря чему была достигнута

высокая стандартизированность выполняемых манипуляций, была изучена продолжительность оперативных приемов. В подгруппе РШ продолжительность оперативного приема составила 6 (5;7) минут. В подгруппе СТ – 6 (5;6) минут. В подгруппе СТ+АМ она была минимальной и составила 4 (3;4) минут ($p_{1,2,3}=0,006$).

На формирование шва способом СТ+АМ было затрачено на две минуты меньше, чем на формирование шва кишки методами РШ и СТ ($p_{1,2,3}<0,05$). Дисперсия (разброс) значений больше в группе ручного шва (1,58 мин.), чем в группах степлерного шва (СТ – 1,05 мин.; СТ+АМ – 0,81 мин.), что говорит в пользу большей стандартизированности механического способа ушивания.

При сравнении механической прочности швов (методом пневмопрессионного разрыва) у животных с повреждением кишки, которое не осложнялось перитонитом, выявлено, что на седьмые сутки в подгруппе П0/СТ+АМ она была самой высокой ($p_{1,2,3}<0,05$). При сравнении механической прочности между швами в этой группе на 14 сутки выявлено, что достоверных различий между группами нет. Однако по сравнению с 7-ми сутками механическая прочность всех швов достоверно возросла. Механическая прочность швов у животных, выведенных на 7-е и 14-е сутки, отображена в таблице 1.

При сравнении механической прочности швов у животных с повреждением кишки, осложненным 3-часовым перитонитом, выявлено, что на 7-е и 14-е сутки после операций швы разрываются при таком же уровне давления, как и в группах без перитонита (достоверных различий между группами нет). Следует отметить что по сравнению с 7-ми сутками механическая прочность всех швов достоверно возросла к 14 сут-

Таблица 1 – Механическая прочность шва у животных группы П0 (в мм. рт. ст.)

Сроки выведения	Группы			p
	РШ, Me (P25; 75)	СТ, Me (P25; 75)	СТ+АМ, Me (P25; 75)	
7-е сутки	105(96;113), n=3	98(87;121), n=3	168(130;190), n=3	$^{*}_{1,2,3}=0,042$; $^{**}_{1,2}<0,05$ $^{**}_{1,3}<0,05$; $^{**}_{2,3}<0,05$
14-е сутки	110(92;165), n=3	165(155;172), n=3	175(160;185), n=3	$^{*}_{1,2,3}=0,22$
**p	<0,05	<0,05	<0,05	

Примечание: РШ – ручной шов, СТ – механический шов, СТ+АМ – механический шов + амниотическая мембрана, * – Kruskal-Wallis test, ** – Mann-Whitney U test.

Таблица 2 – Механическая прочность швов в группе ПЗ (в мм. рт. ст.)

Сроки выведения	Группы			p
	РШ, Ме (P25; 75)	СТ, Ме (P25; 75)	СТ+АМ, Ме (P25; 75)	
7-е сутки	111(105;117), n=2	123(117;130), n=2	161(150;170), n=3	* _{1,2,3} =0,0302; ** _{1,2,3} =0,079; ** _{1,2} <0,05; ** _{1,3} <0,05; ** _{2,3} <0,05
14-е сутки	152(145;160), n=2	156(150;162), n=2	170(165;189), n=2	* _{1,2,3} =0,0302; ** _{1,2,3} =0,09; ** _{1,2} <0,05; ** _{1,3} <0,05; ** _{2,3} >0,05
***p	<0,05	<0,05	>0,05	-

Примечание: РШ – ручной шов, СТ – механический шов, СТ+АМ – механический шов + амниотическая мембрана, * – Median test, ** – Kruskal-Wallis test, *** – Mann-Whitney U test.

Таблица 3 – Механическая прочность швов в группе П24 (в мм. рт. ст.)

Сроки выведения	Группы			p
	РШ, Ме (P25; P75)	СТ, Ме (P25; P75)	СТ+АМ, Ме (P25; P75)	
7-е сутки	96(87;105), n=2	115(100;130), n=2	157(155;160), n=2	* _{1,2,3} =0,13; ** _{1,2} <0,05; ** _{1,3} <0,05; ** _{2,3} <0,05
14-е сутки	140(140;140), n=1	152(150;155), n=2	160(155;165), n=2	* _{1,2,3} =0,39; ** _{1,2} <0,05; ** _{1,3} <0,05; ** _{2,3} >0,05
**p	<0,05	<0,05	>0,05	

Примечание: РШ – ручной шов, СТ – механический шов, СТ+АМ – механический шов + амниотическая мембрана, * – Kruskal-Wallis test, ** – Mann-Whitney U test.

кам. На 7-е и на 14-е сутки она была самой высокой в подгруппе ПЗ/СТ+АМ и самой низкой в группе ПЗ/РШ ($p_{1,2,3}<0,05$). Механическая прочность швов у животных с 3-часовым перитонитом выведенных на 7-е и 14-е сутки отображена в таблице 2.

При моделировании суточного перитонита выявлено что на 7-е сутки статистически достоверно меньшей механической прочностью обладает ручной шов кишки, а наибольшей прочностью – механический эвертированный с укреплением амниотической мембраной. Механическая прочность швов у животных с суточным перитонитом выведенных на 7-е и 14-е сутки отображена в таблице 3.

В ходе исследования нами было выявлено, что спаечный процесс интенсивнее развивался в группах с перитонитом ($p<0,005$). Балльная оценка спаечного процесса отражена в таблице 4. В группе П0 балл был наименьший – 1(1;1), в группе ПЗ – 1,5(1,5;2), максимальный в группе П24 – 3,5(3;4).

При оценке выраженности спаечного процесса у животных с повреждением кишки, не осложненным перитонитом (П0), выявлено, что на 14-е и 30-е сутки выраженность спаечного процесса меньше в подгруппе П0/СТ+АМ (различия статистически не достоверны). Количество спаек в подгруппе П0/СТ+АМ не превышало 3, все они имели шнуровидную форму, в то время как в группах РШ и СТ количество доходило до 7 и сращения были как шнуровидными, так и мембранозными. В большинстве случаев спаечный процесс локализовался в области шва кишки или вдоль самого шва.

При моделировании 3-часового перитонита выявлено, что спаечный процесс локализовался в области шва кишки или вдоль самого шва. На 30-е сутки выраженность спаечного процесса меньше в подгруппе ПЗ/СТ+АМ ($p>0,05$). В подгруппах ПЗ/РШ и ПЗ/СТ после разделения на кишке оставались характерные странгуляционные борозды. Количество спаек в подгруппе ПЗ/СТ+АМ не превышало 7, все они имели шнуро-

Таблица 4 – Оценка выраженности спаечного процесса брюшной полости кроликов в баллах при выведении животных из эксперимента в 3-х подгруппах

	Вид шва			
Сроки выведения	РШ	СТ	СТ+АМ	р
Повреждение кишки без перитонита (П0)				
14-е сутки	1(1;1,5), n=3	1(1;1,5), n=3	1(1;1), n=3	* _{1,2,3} =0,56
30-е сутки	1,5(1;1,5), n=3	1(1;1,5), n=3	1(1;1), n=3	* _{1,2,3} =0,26
Повреждение кишки, осложненное 3-х часовым перитонитом (П3)				
14-е сутки	1,25(1;1,5), n=2	2(1,5;2,5), n=2	1,5(1,5;3), n=3	* _{1,2,3} =0,33
30-е сутки	1,75(1,5;2), n=2	2(1;3), n=2	1,5(1;2), n=2	* _{1,2,3} =0,89
Повреждение кишки, осложненное суточным перитонитом (П24)				
14-е сутки	4,5(4,5;4,5), n=1	3,75(3,5;4), n=2	2,25(2;2,5), n=2	* _{1,2,3} =0,165
30-е сутки	5(5,5), n=1	4,5(4,5;4,5), n=1	3(2,5;3,5), n=2	* _{1,2,3} =0,26;

Примечание: РШ – ручной шов, СТ – степлерный шов, СТ+АМ – степлерный шов+амниотическая мембрана, * – Kruskal-Wallis Test, ** – Mann-Whitney U Test.

видную и мембранозную форму, в то время как в подгруппах ПЗ/РШ и ПЗ/СТ оно доходило до 13, и сращения были шнуровидными, мембранозными и плоскостными и выраженной васкуляризацией.

У животных группы П24 выраженность спаечного процесса была максимальной, он наблюдался в 100% случаев. Сращения определялись по всех отделах брюшной полости в виде спаек различной морфологии, наблюдались конгломераты органов. Спайки имели плотную консистенцию, при попытках разделить их они рвались с повреждением париетальной и висцеральной брюшины. В области наложенного шва спайки были плоскостными, занимали всю площадь. В подгруппе П0/СТ+АМ зона шва была свободна от сращений.

Заключение

Моделирование разрыва тонкой кишки методом гидродинамического удара позволяет у всех животных добиться ее повреждения, изучать характер повреждений в месте разрыва и дать оценку способам их хирургического лечения в различные сроки от начала перитонита.

Отсутствие летальных исходов в группе животных с немедленным ушиванием повреждения тонкой кишки после его моделирования (группа П0) указывает на одинаковую эффективность всех трех изучаемых способов хирургиче-

ского лечения повреждения тонкой кишки при выполнении оперативного вмешательства в ранние сроки после ее разрыва.

Ушивание разрыва тонкой кишки эвертированным механическим швом с использованием амниотической мембраны в группах с 3-часовым (ПЗ) и 24-часовым (П24) перитонитом, по сравнению с традиционным методом ушивания кишки (подгруппа РШ) и механическим швом с ручным способом его перитонизации (подгруппа СТ), показало более высокую его эффективность по таким критериям, как длительность оперативного вмешательства, количество случаев несостоятельности швов в исследуемых группах, послеоперационная летальность, механическая прочность шва и выраженность спаечного процесса в брюшной полости.

Литература

1. Завада, Н. В. Диагностика и лечение пациентов с повреждениями тонкой и толстой кишки / Н. В. Завада, О. Е. Волков // Хирургия. Восточ. Европа. – 2012. – № 3. – С. 347–348.
2. Blunt abdominal trauma with small bowel injury: are isolated lesions riskier than associated lesions? / G. P. Fraga [et al.] // Acta. Cir. Bras. – 2008 Mar-Apr. – Vol. 23, N 2. – P. 192–197.
3. A Review of Posttraumatic Bowel Injuries in Ibadan [Electronic resource] / A. E. Dongo [et al.] // ISRN Surg. – 2011. – Mode of access: <http://downloads.hindawi.com/journals/isrn/2011/478042.pdf>. – Date of access: 01.03.2017.
4. Новые возможности профилактики послеоперацион-

ных осложнений в абдоминальной хирургии / В. К. Гостищев [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 56–60.

5. Mowat, A. M. Regional specialization within the intestinal immune system / A. M. Mowat, W. W. Agace // Nat. Rev. Immunol. – 2014 Oct. – Vol. 14, N 10. – P. 667–685.
6. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции : рук. для врачей / Ю. М. Гаин [и др.]. – Минск : Юнипресс, 2001. – 256 с.
7. Keel, M. Pathophysiology of polytrauma / M. Keel, O. Trentz // Injury. – 2005 Jun. – Vol. 36, N 6. – P. 691–709.
8. Cardenas, J. C. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy / J. C. Cardenas, C. E. Wade, J. B. Holcomb // Curr. Opin. Hematol. – 2014 Sep. – Vol. 21, N 5. – P. 404–409.
9. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy / R. Chang [et al.] // Blood. – 2016 Aug. – Vol. 128, N 8. – P. 1043–1049.
10. O'Dwyer, M. J. The perioperative immune response / M. J. O'Dwyer, H. C. Owen, H. D. Torrance // Curr. Opin. Crit. Care. – 2015 Aug. – Vol. 21, N 4. – P. 336–342.
11. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats / E. Eleftheriadis [et al.] // World J. Surg. – 1996 Jan. – Vol. 20, N 1. – P. 11–16.
12. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion / A. Tassopoulos [et al.] // Redox. Rep. – 2017 Jan. – Vol. 22, N 1. – P. 1–9.
13. Волков, В. И. Значение и механизмы транслокации кишечной микрофлоры в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса / В. И. Волков // Воен. медицина. – 2010. – № 3. – С. 109–112.
14. Опыт использования клеевой субстанции, насыщенной антибактериальными препаратами, в хирургии желудочно-кишечного тракта / В. А. Горский [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2012. – № 4. – С. 48–54.
15. Шотт, В. А. Оценка инвертированного и эвертированного механических кишечных швов в соустье желудка с тощей кишкой / В. А. Шотт // Здравоохранение. – 2011. – № 8. – С. 11–13.
16. Новый способ однорядного кишечного шва / Н. А. Никитин [и др.] // Вестн. РГМУ. – 2004. – № 8. – С. 85–87.
17. Проблема надежности кишечного шва при перитоните и кишечной непроходимости / В. А. Горский [и др.] // Труд. пациент. – 2005. – № 4. – С. 53–56.

Поступила 03.03.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Zavada NV, Volkov OE. Diagnostics and treatment of patients with injuries of a small and large intestine. *Khirurgiia Vostoch Evropa*. 2012;(3):347-8. (In Russ.)
2. Fraga GP, Silva FH, Almeida NA, Curi JC, Mantovani M. Blunt abdominal trauma with small bowel injury : are isolated lesions riskier than associated lesions? *Acta Cir Bras*. 2008 Mar-Apr;23(2):192-7.
3. Dongo AE, Kesieme EB, Irabor DO, Ladipo JK. A Review of Posttraumatic Bowel Injuries in Ibadan. *ISRN Surg* [Internet]. 2011 [cited 2017 Mar 01]. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/isrn/2011/478042.pdf>. doi:10.5402/2011/478042
4. Gostishchev VK, Dibirov MD, Khachatryan NN, Evseev MA, Omel'yanovskiy VV. New opportunities of prophylaxis of postoperative complications in abdominal surgery. *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2011;(5):56-60. (In Russ.)
5. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014 Oct;14(10):667-85. doi: 10.1038/nri3738
6. Gain YuM, Zavada NV, Alekseev SA, Rudenok VV, Shakhrai SV, Lunevskiy AV, i dr. The immune status at peritonitis and a way of its pathogenetic correction: ruk dla vrachei. Minsk, RB: Iunipress; 2001. 256 p. (In Russ.)
7. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005 Jun;36(6):691-709.
8. Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Hematol*. 2014 Sep;21(5):404-9. doi: 10.1097/MOH.0000000000000063
9. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood*. 2016 Aug;128(8):1043-9. doi: 10.1182/blood-2016-01-636423
10. O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HD. The perioperative immuneresponse. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Aug;21(4):336-42. doi: 10.1097/MCC.0000000000000213
11. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg*. 1996 Jan;20(1):11-6.
12. Tassopoulos A, Chalkias A, Papalois A, Iacovidou N, Xanthos T. The effect of antioxidant supplementation on bacterial translocation after intestinal ischemia and reperfusion. *Redox Rep*. 2017 Jan;22(1):1-9. doi: 10.1080/13510002.2016.1229893
13. Volkov VI. Value and mechanisms of a translocation of an intestinal microflora in development of a syndrome of the systemic inflammatory answer and a sepsis. *Voen Meditsina*. 2010;(3):109-12. (In Russ.)
14. Gorskiy VA, Agapov MA, Titkov BE, Sologubov VV. Experience of use of the glue substance saturated with antibacterial drugs in digestive tract surgery. *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2012;(4):48-54. (In Russ.)
15. Shott VA. Assessment of the inverted and evertirovanny mechanical intestinal seams in a stomach anastomosis with a jejunum. *Zdravookhranenie*. 2011;(8):11-3. (In Russ.)
16. Nikitin NA, Kasatkin EN, Prokop'yev ES, Bakulin PS. A new way of one-row intestinal seam. *Vestn RGMU*. 2004;(8):85-7. (In Russ.)
17. Gorskiy VA, Shurkalin BK, Faller AP, Leonenko IV, Medvedev SS, Andreev SS. Problem of reliability of an intestinal seam at peritonitis and an intestinal obstruction. *Trud Patsient*. 2005;(4):53-6. (In Russ.)

Submitted 03.03.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Волков О.Е. – аспирант кафедры неотложной хирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Завада Н.В. – д.м.н., профессор кафедры неотложной хирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Ладутько И.М. – к.м.н., доцент кафедры неотложной хирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Volkov O.E. – postgraduate of the Chair of Emergency Surgery, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education; Zavada N.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Emergency Surgery, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Ladutko I.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Emergency Surgery, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра неотложной хирургии. E-mail: helgivvv@gmail.com – Волков Олег Евгеньевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Emergency Surgery. E-mail: helgivvv@gmail.com – Oleg E. Volkov.

СУХОЖИЛЬНО-МЫШЕЧНЫЕ ТРАНСПОЗИЦИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ФУНКЦИИ КИСТИ И ПАЛЬЦЕВ

ДЕЙКАЛО В.П.¹, БОЛОБОШКО К.Б.¹, ТОЛСТИК А.Н.¹, АСКЕРКО Э.А.¹, КРЫЛОВ А.И.², ХОДЬКОВ Е.К.¹

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 46-53.

TENDON – MUSCLE TRANSPOSITIONS IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH DYSFUNCTIONS OF THE HAND AND FINGERS

DEYKALO V.P.¹, BALABOSHKA K.B.¹, TOLSTIK A.N.¹, ASKERKO E.A.¹, KRYLOV A.I.², KHADZKOU Y.K.¹

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):46-53.

Резюме.

Цель – оценить клиническую эффективность транспозиции мышц и (или) сухожилий в реабилитации пациентов с последствиями повреждений сухожилий кисти и нервов верхней конечности.

Материал и методы. Изучен опыт медицинской реабилитации 118 пациентов с застарелыми повреждениями сухожилий сгибателей, разгибателей, сочетанными повреждениями сухожилий сгибателей и нервов, нарушениями функции кисти и пальцев при повреждениях лучевого нерва. Всем пациентам была выполнена транспозиция различных сухожилий и (или) мышц.

Результаты. Установлено, что восстановление двигательной функции кисти и пальцев у пострадавших с повреждениями сухожилий сгибателей и разгибателей было полноценным и составило 75-80% нормального объема движений, сила захвата была снижена. У пациентов с последствиями сочетанных травм сухожилий сгибателей и нервов отмечено полное восстановление совместных движений во II-III и IV-V пальцах после транспозиции. Развитие вторичных нейрогенных деформаций кисти требовало коррекции в отдаленном периоде. Восстановление функции разгибания I-V пальцев кисти при повреждении лучевого нерва происходило в полном объеме как при транспозиции мышцы синергиста, так и антагониста, но в разные сроки.

Заключение. Транспозиция мышц с хорошей сократительной способностью для восстановления или улучшения двигательной функции пальцев кисти при застарелых повреждениях (дефектах) сухожилий и нервов является эффективным методом медицинской реабилитации.

Ключевые слова: повреждения сухожилий, травмы кисти, повреждения лучевого нерва, сухожильно – мышечные транспозиции.

Abstract.

Objectives. To assess the clinical efficacy of muscles and (or) tendons transposition in the rehabilitation of patients with the sequelae of wrist tendons and upper limb nerves damages.

Material and methods. We studied the experience of medical rehabilitation of 118 patients with old injuries of flexor tendons, extensor tendons, combined injuries of flexor tendons and nerves, dysfunctions of the hand and fingers which occur in case of the radial nerve damage. The method of transposition of different tendons and (or) muscles was used in the treatment of all patients.

Results. It was found out that the recovery of motor function of the hand and fingers in victims with injuries of the flexor tendons and extensor tendons was full and made up 75-80% of the normal range of motion, grasping power was reduced. In patients with the sequelae of combined injuries of flexor tendons and nerves a complete recovery of joint movements

in the second – the third fingers and the fourth – the fifth fingers was observed after transposition. The development of secondary neurogenic deformations of the hand required the correction in the remote period. Functional recovery of extension in the first – the fifth fingers took place in its entirety both in the transposition of the synergist and antagonist, but in different terms.

Conclusions. Using the transposition of healthy muscles with good contractility to restore or improve the motor function of the hand fingers in chronic lesions (defects) of tendons and nerves is the most effective and economically sound method of medical rehabilitation.

Key words: tendons injuries, hand traumas, radial nerve damages, tendon-muscle transpositions.

Травмы предплечья и кисти часто сопровождаются повреждением важных анатомо-функциональных структур – сухожилий и нервов. Несмотря на современные достижения хирургии кисти, не снижается количество пациентов с последствиями повреждений предплечья и кисти в связи с ошибками, допускаемыми при диагностике, оказании первой помощи, проведении первичной хирургической обработки раны и восстановительного лечения. Повреждения сухожилий сгибателей и разгибателей пальцев кисти в н/3 предплечья и их сочетание с повреждениями нервов приводят к двигательным нарушениям, тяжесть которых значительно усугубляется в застарелых случаях при дефектах сухожилий и нервов, образовании рубцовых блоков и контрактур суставов пальцев кисти. В отдаленные сроки после травмы страдает сократительная способность мышц, особенно при дефектах сухожилий, что делает весьма проблематичным восстановление адекватной двигательной функции пальцев кисти [1-3]. При дефектах сухожилий и мышц предплечья традиционное восстановление их непрерывности путем наложения швов невозможно, а замещение трансплантатом с наложением швов на двух уровнях не всегда эффективно [4, 5].

В связи с этим для реабилитации данного контингента пострадавших наиболее перспективным и эффективным является использование транспозиции различных мышц и (или) сухожилий, сократительная способность которых сохранена [6-8]. Данный метод также позволяет получить хорошие функциональные результаты при лечении пациентов с нарушениями функции разгибания кисти и пальцев, возникших после повреждения лучевого нерва [9, 10].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность транспозиции мышц и/или сухожилий в реабилитации пациентов с последствиями повреждений сухожилий кисти и нервов верхней конечности.

Материал и методы

Клиника травматологии и ортопедии учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет» на базе Витебской областной клинической больницы располагает опытом лечения 118 пациентов с различными повреждениями сухожилий и нервов кисти, предплечья и плеча с нарушением функции кисти, методом сухожильно – мышечной транспозиции за период с 1985 по 2016 год. Давность травмы от 6 месяцев до 28 лет. Возраст пациентов от 18 до 58 лет.

Показаниями к выполнению сухожильно-мышечных транспозиций являлись следующие повреждения и их последствия:

Первая группа. Застарелые повреждения (дефекты) сухожилий сгибателей на уровне ладони или пальцев – 38 случаев: травмы длинного сгибателя I-го пальца (п.) – 24 пациента, глубоких сгибателей – 14 (II п. – 3, III п. – 3, V п. – 8).

Вторая группа. Застарелые повреждения (дефекты) сухожилий разгибателей – 37 случаев: 29 пациентов с единичными повреждениями на уровне кисти и 8 – с множественными (4 на уровне кисти и 4 – в нижней трети (н/3) предплечья).

Третья группа. Последствия сочетанных повреждений сухожилий сгибателей и нервов на уровне запястья или н/3 предплечья – 29 пациентов: с дефектами сухожилий глубоких и поверхностных сгибателей II - V пальцев (пп.), срединного и локтевого нервов 10 случаев; IV – V пп. и локтевого нерва – 14; II – III пп. и срединного нерва – 5.

Четвертая группа. Паралитические деформации кисти после высоких повреждений лучевого нерва (на уровне плеча и верхней трети предплечья) – 14 пациентов.

При наличии контрактур в предоперационном периоде проводили курс консервативного лечения, направленный на разработку пассивных

движений в суставах пальцев кисти и размягчение рубцов. Назначали лечебную физкультуру (ЛФК), массаж, парафин – озокеритовые аппликации, фонофорез гидрокортизона и/или лидазы, электростимуляцию мышц, вихревые ванны, ЛФК в теплой воде, компрессы с ронидазой, укладки с помощью гипсовых лонгет. После восстановления полной или максимально возможной пассивной подвижности суставов пальцев кисти приступали к оперативному этапу реабилитации.

Во всех случаях оперативное вмешательство проводили под проводниковой анестезией на обескровленном операционном поле.

Сущность выполненных реконструктивных операций заключалась в пересадке здоровой мышцы, имеющей хорошую сократительную способность, на место мышцы, функция которой утрачена. При подготовке к подобным операциям проводили тщательное обследование пациентов и подбирали мышцу(ы) и/или сухожилие, наиболее рациональные для транспозиции с учетом биомеханики и функции той мышцы, которую будет замещать пересаженная мышца.

У пациентов первой группы, при застарелом повреждении сухожилия длинного сгибателя (СДС) I-го пальца и сухожилий глубоких сгибателей (СГС) длинных пальцев, производили транспозицию сухожилия поверхностного сгибателя (СПС) IV пальца на СДС I-го пальца по разработанной в клинике методике [11]. Выполняли фигурный разрез по ладонной поверхности пальца в области повреждения. Затем проводили ревизию, одновременно выполняя тенолиз с выделением дистального, а при возможности обнаружения, и проксимального конца поврежденного сухожилия. Из дополнительного разреза на уровне кистевого сустава или нижней трети предплечья извлекали проксимальный конец поврежденного сухожилия. Выделение и отсечение ножек СПС IV пальца от места их прикрепления производили из небольшого (до 2-х см) фигурного разреза по ладонно-лучевой поверхности средней фаланги. Сухожилие затем выводили в рану на предплечье. С помощью проводника перемещали в фиброзно-синовиальный канал поврежденного пальца и выводили в рану на уровне дистальной фаланги пальца. Фиксацию трансплантата к ногтевой фаланге выполняли разными способами, в зависимости от длины трансплантата и длины сохранившегося дистального конца поврежденного сухожилия. При достаточной длине сухожилия-трансплантата, фиксацию проводили чрескост-

но (6 случаев) по методике клиники [11]. Если дистальный конец поврежденного сухожилия был короткий и не позволял произвести качественный укрепленный внутривольный шов (2 случая), выполняли реинсерцию перемещаемого сухожилия по классической методике С. Беннеля с наложением чрескостного блокирующего проволочного шва (20 случаев) [12]. Укрепленный внутривольный шов выполняли при достаточной (не менее 1,5 см) длине дистального конца сухожилия (10 случаев).

У пациентов второй группы показаниями к транспозиции сухожилий разгибателей являлись застарелые повреждения сухожилия длинного разгибателя (СДР) I-го пальца (29 пациентов), множественные травмы разгибателей в н/3 предплечья (6) и в 2 случаях – повреждения на уровне кисти. В качестве трансплантата при застарелых повреждениях СДР I-го пальца использовали сухожилие собственного разгибателя II-го пальца. При множественных повреждениях разгибателей на тыле кисти и н/3 предплечья выполняли различные перемещения разгибателей II, III, IV, V пальцев или их комбинации.

У пациентов, при наличии дефекта разгибателей I-V пальцев кисти, восстановление функции разгибания осуществляли путем транспозиции мышцы синергиста – длинного лучевого разгибателя кисти (4 случая) и транспозиции мышцы антагониста – локтевого сгибателя кисти (4 случая) на разгибатели I-V пальцев единым блоком. Это исключало возможность восстановления движений каждого пальца в отдельности, но, в целом, обеспечивало значительное улучшение функциональных возможностей кисти при выполнении хватательной функции. Использование длинного лучевого разгибателя кисти было возможным при целостности обоих лучевых разгибателей кисти. При завершении операции у этой группы пациентов возникали сложности закрытия раны полноценной кожей. Однако во всех случаях за счет пластики местными тканями удавалось закрыть рану.

У пострадавших третьей группы имелись сгибательные смешанные (тендогенные, нейрогенные) контрактуры МФС различной степени выраженности вследствие образования рубцового блока периферических концов сухожилий в области карпального канала.

При повреждениях сухожилий сгибателей пальцев кисти на уровне н/3 предплечья или запястья использовали передний доступ с иссечением

старого послеоперационного рубца и вскрытием карпального канала. Первым этапом осуществляли ревизию раны, производили проксимальный и дистальный тенолиз, неврлиз срединного и/или локтевого нервов с применением микрохирургической техники. После тенолиза устраняли сгибательную контрактуру II-V пальцев кисти, иссекали периферические концы поврежденных СПС. Возникший при этом дефект СГС пальцев не позволял восстановить их непрерывность. Кроме этого, из-за значительных сроков после травмы наступала ретракция этих мышц и нарушалась их сократительная способность. В связи с этим, для восстановления функции сгибания пальцев кисти, в качестве «мотора» использовали длинный лучевой разгибатель кисти (мышца антагонист), дистальный конец которого перемещали с тыльной стороны предплечья через отверстие в межкостной мембране в рану на передней поверхности предплечья. При физиологическом натяжении мышцы подшивали периферический конец длинного лучевого разгибателя кисти к периферическим концам СГС II-V пальцев единым блоком с использованием монофильных нитей 3/0 – 4/0. Восстановление срединного и/или локтевого нерва(ов) в этих случаях производили за счет выполнения эпинеурального шва или свободной аутопластики из п. *suralis* с использованием микрохирургической техники по общепринятым принципам. В случае наличия дефекта срединного и локтевого нервов в н/3 предплечья (5 см и более) производили пластику только срединного нерва (7 случаев) [13].

У пациентов с дефектами сухожилий глубокого и поверхностного сгибателей IV-V пальцев производили транспозицию СПС сгибателя III пальца (мышца – синергист) на глубокие сгибатели IV-V пальцев.

Для восстановления функции сгибания II-III пальцев производили транспозицию поверхностного сгибателя IV п. (мышца – синергист) на глубокие сгибатели II-III пальцев.

Во всех случаях после транспозиции мышц и пластики нервов проводили иммобилизацию гипсовой лонгетой в положении сгибания в кистевом суставе.

При сочетанных повреждениях сухожилий и нервов в дистальном отделе предплечья важным являлось восстановление поврежденных структур в один этап. Только в 2-х случаях нами использована двухэтапная тактика восстановления при дефектах кожи в н/3 предплечья. Первым

этапом восстанавливали полноценные кожные покровы путем несвободной пластики кожно-жировым лоскутом с живота по итальянской методике в модификации Я. Холевича [12], а вторым этапом – сухожилия и нервы. При этом выполнение второго этапа лечения было возможно только через 3-4 мес. после первого. Выполнение одноэтапного комбинированного оперативного вмешательства более длительно по времени сложнее для хирурга, но значительно выгоднее для пациента в психологическом отношении.

В четвертой группе проведена медицинская реабилитация 14 пациентов с нарушениями функции разгибания кисти и пальцев, возникших вследствие повреждений лучевого нерва (у 10 пациентов после осложненных переломов плеча и у 4 – после повреждения глубокой ветви лучевого нерва на уровне предплечья), которые привели к параличу иннервируемых им мышц. Применяли различные методики пересадки здоровых мышц на место пораженных. В 13 случаях это были мужчины, и в одном – женщина.

При подготовке к подобным операциям производили тщательное обследование больных и подбирали мышцу, наиболее рациональную для транспозиции с учетом ее биомеханики и функции той мышцы, которую планировали замещать на пересаженную мышцу. Оперативное вмешательство осуществляли через 2-3 небольших доступа. Вшивание пересаживаемой мышцы в сухожилие поврежденной или парализованной мышцы производили в «расщеп» нитью 4/0-6/0 в положении гиперкоррекции. В послеоперационном периоде особое внимание уделяли восстановительному лечению и переобучению пересаженных мышц.

Выполнены следующие комбинации транспозиций. При лечении застарелых повреждений глубокой ветви лучевого нерва (в 2-х случаях) произведена транспозиция локтевого сгибателя кисти на разгибатели II-V пальцев и СДР I-го пальца кисти, а плечелучевая мышца была пересажена на длинную отводящую мышцу I-го пальца. У двух пациентов - транспозиция длинного лучевого сгибателя кисти на разгибатели II-V пальцев, а длинная ладонная мышца пересажена на длинную отводящую мышцу и СДР I-го. В случаях высоких повреждений лучевого нерва (на уровне плеча) осуществляли пересадку локтевого сгибателя кисти на общий разгибатель пальцев и СДР I-го, сухожилие длинной ладонной мышцы на сухожилие длинной отводящей и короткий

разгибатель I-го, сухожилие круглого пронатора на сухожилия лучевых разгибателей кисти (4 пациентов). В 6 случаях произвели транспозицию лучевого сгибателя кисти на общий разгибатель пальцев, сухожилие круглого пронатора на лучевые разгибатели пальцев, сухожилие длинной ладонной мышцы на СДР I - го пальца и сухожилия отводящих мышц.

Иммобилизацию в положении гиперкоррекции осуществляли в течение трех недель. После снятия шины проводили курс восстановительного лечения и переобучение мышц в стационаре. Во всех случаях выполненные операции позволили через 5-6 недель восстановить функцию кисти.

Оценку отдаленных результатов лечения, определение степени нарушения функции кисти и потери трудоспособности проводили по разработанной нами индексной схеме [11] в сроки от 1 до 10 лет. Данная шкала оценки позволяет определить: анатомо-функциональную сохранность структур, объем активных и пассивных движений в кистевом и межфаланговых суставах, мышечную силу, а также функциональные и социально-бытовые возможности пациента.

Результаты и обсуждение

При оценке отдаленных функциональных результатов лечения пациентов первой группы методом транспозиции сухожилий сгибателей учитывали объем движений в межфаланговых суставах (МФС) поврежденного пальца, а также сохранение функции пальца, с которого произведена транспозиция СПС. Получены следующие данные: хорошие результаты у 22 больных (57,89 %), удовлетворительные – 10 (26,31%), неудовлетворительные – 6 (15,80 %). Необходимо отметить, что результаты транспозиции СПС IV пальца на место длинного сгибателя первого пальца были лучше: хорошие отмечены у 20 (83,4%) пациентов, удовлетворительные у 2-х (8,3%), неудовлетворительные также у двух (8,3%). Неудовлетворительный результат в указанных двух случаях был связан с ошибкой, допущенной при выполнении операции. Ошибка заключалась в следующем. При выделении СПС IV пальца, отсечение сухожилия было проведено на уровне пястно-фалангового сустава с помощью специального проводника из раны на предплечье. Это позволяло не выполнять дополнительный разрез в области средней фаланги IV пальца, уменьшало

травматичность операции и сокращало время ее выполнения. Однако в послеоперационном периоде не было учтено, что на IV пальце остался достаточно длинный нефункционирующий дистальный конец СПС длиной 2,5-3 см. Больным не было указано на необходимость разработки движений в МФС с первых дней после операции, а учитывая наличие болевого синдрома они самостоятельно это не выполняли. В результате произошло рубцовое спяение оставшегося конца СПС с глубоким сгибателем и окружающими тканями, что привело к развитию сгибательной контрактуры. Оба пациента были оперированы повторно. Произведен тенолиз с удалением оставшегося фрагмента СПС IV пальца и устранением сгибательной контрактуры.

Функциональные результаты транспозиций при повреждениях СГС длинных пальцев оказались хуже по сравнению с травмами СДС первого пальца. У 9 (64,28%) пациентов были получены удовлетворительные результаты, у 5 (32,72%) неудовлетворительные. Следует указать, что удовлетворительные результаты достигнуты у всех пациентов с повреждениями СГС II и III пальцев (6 случаев) и в трех случаях (37,50%) при травмах сгибателей V пальца.

Необходимо обратить внимание на ряд моментов при проведении реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде. В случаях фиксации перемещенного сухожилия по методике С. Беннеля осуществлялась иммобилизация оперированного пальца гипсовой лонгетой в течение 3 недель. Затем удаляли блокирующий проволоочный шов и в течение 3-4 недель проводили курс консервативной терапии: ЛФК, теплые ванночки, массаж, физиопроцедуры. Если фиксацию сухожилия выполняли по методике клинки или путем наложения укрепленного внутривенного шва, в послеоперационном периоде применяли метод активно-пассивной и активной мобилизации. После снятия с ран швов дополнительно проводили курс физиотерапевтических процедур.

Применение данных методик фиксации сухожильного трансплантата с последующим применением в послеоперационном периоде методов активно-пассивной и активной мобилизации, позволил получить лучшие функциональные результаты и сократить сроки временной нетрудоспособности на 3 недели.

При изучении функциональных результатов оперативного лечения пациентов второй

группы были получены следующие данные: хорошие результаты у 31 пациента (83,78%), удовлетворительные у 5 пациентов (13,51%), неудовлетворительные у одного пациента (2,7%). В данной группе нами наблюдался наибольший прирост функциональных и социально-бытовых возможностей. Неудовлетворительный результат возник у пациентки с застарелым повреждением сухожилий разгибателей II-IV пп. правой кисти, с наличием дефекта разгибателей. В данном случае в ходе оперативного вмешательства проводили транспозицию сухожилия длинного лучевого разгибателя кисти. В послеоперационном периоде возникла несостоятельность шва сухожилия, что потребовало повторного оперативного вмешательства.

У 42 (72,41%) пациентов третьей группы отмечено полное восстановление совместных движений во II-V пальцах после транспозиции.

Использование описанного выше объема хирургического пособия позволяло восстановить совместные активные движения во II-V пальцах. Дифференцированные движения каждого пальца в отдельности в таких случаях восстановить не представлялось возможным.

Восстановление чувствительности на кисти после шва (пластики нервов) протекало по общеизвестным правилам и срокам. Развитие вторичных нейрогенных деформаций кисти требовало в последующем соответствующей коррекции.

Стоит отметить, что в раннем постиммобилизационном периоде (21-35 день после операции) главной задачей являлось переобучение перемещенной мышцы на новую функцию и преодоление синергизма со стороны других мышц. Весь процесс переобучения (переадаптации) строился на визуальном восприятии нового движения перемещенной мышцы.

При транспозиции мышц синергистов процесс переобучения был короткий, т.к. перемещенная мышца продолжала выполнять свойственную ей функцию однонаправленного действия. В данной ситуации процесс переадаптации мышцы при активной работе пациента составлял 1-2 нед. В случае использования мышц антагонистов на переадаптацию затрачивалось 3-4 нед., а иногда и больше времени, т.к. мышца начинала выполнять функцию противоположного действия.

Период усиленной кинезотерапии начинался через 35 дней после операции. К этому времени первоначальная переадаптация мышц

завершалась. В этот период реабилитационного лечения увеличивали дозированные движения и нагрузку на перемещенную мышцу, что способствовало развитию выносливости мышцы и созданию адекватного ритма движений.

Результаты лечения пациентов четвертой группы оценены как хорошие у 9 пациентов (64,28%), удовлетворительные у 5 пациентов (35,72%), неудовлетворительных результатов выявлено не было.

Транспозиция сухожилий при нарушении функции кисти и пальцев вследствие повреждения лучевого нерва является высокоэффективным реконструктивным оперативным вмешательством, что соответствует данным различных источников [9, 10, 13, 14].

Заключение

Таким образом, использование транспозиции здоровых мышц с хорошей сократительной способностью для восстановления двигательной функции пальцев кисти при застарелых повреждениях (дефектах) сухожилий сгибателей или разгибателей, нарушениях разгибания кисти и пальцев после высоких травм лучевого нерва, является эффективным способом ортопедической коррекции. В особо тяжелых случаях использованная нами тактика медицинской реабилитации позволила улучшить хватательную функцию кисти, приспособить пострадавших к несложным трудовым навыкам и самообслуживанию.

Выполнение одноэтапного комбинированного оперативного вмешательства позволяет сократить сроки ближайшей реабилитации больных до 2 - 4 мес. в зависимости от исходного характера дефекта тканей, степени выраженности контрактуры суставов пальцев кисти, давности травмы, количества ранее выполненных операций, интеллекта пациента и ряда других факторов.

Развитие вторичных нейрогенных деформаций кисти при повреждении срединного и/или локтевого нервов в н/3 предплечья требует в последующем выполнения реконструктивных и стабилизирующих операций для обеспечения максимального уровня реабилитации больных.

Литература

1. Traumatic Extensor Tendon Injuries to the Hand: Clinical Anatomy, Biomechanics, and Surgical Procedure Review / G. Colzani [et al.] // J. Hand Microsurg. – 2016 Apr. – Vol. 8, N 1. – P. 2–12.

2. Sari, E. Tendon Injuries of the Hand in Kirikkale, Turkey / E. Sari // World J. Plast. Surg. – 2016 May. – Vol. 5, N 2. – P. 160–167.
3. Hand trauma: a prospective observational study reporting diagnostic concordance in emergency hand trauma which supports centralised service improvements / B. H. Miranda [et al.] // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2016 Oct. – Vol. 69, N 10. – P. 1397–1402.
4. Primary extensor tendon reconstruction in dorsal hand defects requiring free flaps / L. R. Scheker [et al.] // J. Hand Surg. Br. – 1993 Oct. – Vol. 18, N 5. – P. 568–575.
5. Türker, T. Extensor tendon gap reconstruction: a review / T. Türker, K. Hassan, N. Capdarest-Arest // J. Plast. Surg. Hand Surg. – 2016. – Vol. 50, N 1. – P. 1–6.
6. Colantoni Woodside, J. Rerouting extensor pollicis longus tendon transfer / J. Colantoni Woodside, R. R. Bindra // J. Hand Surg. Am. – 2015 Apr. – Vol. 40, N 4. – P. 822–825.
7. Способ пластики сухожилия длинного разгибателя первого пальца кисти / И. З. Гарапов [и др.] // Гений ортопедии. – 2016. – № 3. – С. 63–65.
8. Saremi, H. Tendon transfer in hand trauma: a case report / H. Saremi, A. Karbalaiekhani // Trauma Mon. – 2013. – Vol. 17, N 4. – P. 401–403.
9. Cheah, A. E. Radial Nerve Tendon Transfers / A. E. Cheah, J. Etcheson, J. Yao // Hand Clin. – 2016 Aug. – Vol. 32, N 3. – P. 323–338.
10. A modification of the palmaris longus-to-extensor pollicis longus transfer for radial nerve palsy / K. Ochi [et al.] // J. Hand Surg. Am. – 2012 Nov. – Vol. 37, N 11. – P. 2357–2361.
11. Дейкало, В. П. Клинико-статистические аспекты и медицинская реабилитация повреждений кисти / В. П. Дейкало. – Витебск, 2003. – 125 с.
12. Хирургия кисти / Д. Уорик [и др.]. – М. : Изд-во Панфилова : Бином. Лаб. знаний, 2013. – 704 с.
13. Дейкало, В. П. Технологии медицинской реабилитации пациентов с сочетанными повреждениями нервов в области запястья и нижней трети предплечья / В. П. Дейкало, А. А. Сухарев // Вестн. ВГМУ. – 2004. – № 4. – С. 59–64.
14. Moussavi, A. A. Outcome of tendon transfer for radial nerve paralysis: Comparison of three methods / A. A. Moussavi, A. Saied, A. Karbalaiekhani // Indian J. Orthop. – 2011 Nov. – Vol. 45, N 6. – P. 558–562.

Поступила 17.03.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Colzani G, Tos P, Battiston B, Merolla G, Porcellini G, Artiaco S. Traumatic Extensor Tendon Injuries to the Hand: Clinical Anatomy, Biomechanics, and Surgical Procedure Review. J Hand Microsurg. 2016 Apr;8(1):2-12. doi: 10.1055/s-0036-1572534
2. Sari E. Tendon Injuries of the Hand in Kirikkale, Turkey. World J Plast Surg. 2016 May;5(2):160-7.
3. Miranda BH, Spilsbury ZP, Rosala-Hallas A, Cerovac S. Hand trauma: a prospective observational study reporting diagnostic concordance in emergency hand trauma which supports centralised service improvements. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016 Oct;69(10):1397-402. doi: 10.1016/j.bjps.2016.06.030
4. Scheker LR, Langley SJ, Martin DL, Julliard KN. Primary extensor tendon reconstruction in dorsal hand defects requiring free flaps. J Hand Surg Br. 1993 Oct;18(5):568-75.
5. Türker T, Hassan K, Capdarest-Arest N. Extensor tendon gap reconstruction: a review. J Plast Surg Hand Surg. 2016;50(1):1-6. doi: 10.3109/2000656X.2015.1086363
6. Colantoni Woodside J, Bindra RR. Rerouting extensor pollicis longus tendon transfer. J Hand Surg Am. 2015 Apr;40(4):822-5. doi: 10.1016/j.jhsa.2015.01.018
7. Garapov IZ, Minasov BSh, Valeev MM, Biktasheva EM. Way of a plasty of a tendon of a long extensor of the first finger of a brush. Genii Ortopedii. 2016;(3):63-5. (In Russ.)
8. Saremi H. Tendon transfer in hand trauma: a case report. Trauma Mon. 2013;17(4):401-3. doi: 10.5812/traumamon.7578
9. Cheah AE, Etcheson J, Yao J. Radial Nerve Tendon Transfers. Hand Clin. 2016 Aug;32(3):323-38. doi: 10.1016/j.hcl.2016.03.003
10. Ochi K, Horiuchi Y, Matsumura T, Morita K, Kawano Y, Horiuchi K. A modification of the palmaris longus-to-extensor pollicis longus transfer for radial nerve palsy. J Hand Surg Am. 2012 Nov;37(11):2357-61. doi: 10.1016/j.jhsa.2012.08.017
11. Deykalo VP. Kliniko-statistichesky aspects and medical aftertreatment of damages of a brush. Vitebsk, RB; 2003. 125 p. (In Russ.)
12. Uorik D, Dann R, Melikyan E, Veder D. Surgery of the hand. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova: Binom Lab znanii; 2013. 704 p. (In Russ.)
13. Deykalo VP, Sukharev AA. Technologies of medical aftertreatment of patients with the combined injuries of nerves in a wrist and the lower third of a forearm. Vestn VGMU. 2004;(4):59-64. (In Russ.)
14. Moussavi AA, Saied A, Karbalaiekhani A. Outcome of tendon transfer for radial nerve paralysis: Comparison of three methods. Indian J Orthop. 2011 Nov;45(6):558-62. doi: 10.4103/0019-5413.87133

Submitted 17.03.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Дейкало В.П. – д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Болобошко К.Б. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Толстик А.Н. – к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Аскерко Э.А. – д.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Крылов А.И. – заведующий ортопедо–травматологическим отделением, Витебская областная клиническая больница;

Ходьков Е.К. – преподаватель-стажер кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Deykalo V.P. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Boloboshko K.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Tolstik A.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Askerko E.A. – Candidate of Medical Sciences of Russian Federation, associate professor of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Krylov A.I. – head of the orthopedic-traumatologic department, Vitebsk Regional Clinical Hospital;

Khadzkou Y.K. – teacher-trainee of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ. E-mail: bkb@tut.by – Болобошко Константин Борисович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery. E-mail: bkb@tut.by – Konstantin B. Boloboshko.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

ЗЫБЛЕВА С.В.¹, ЗЫБЛЕВ С.Л.², СВИСТУНОВА Е.А.¹, КАБЕШЕВ Б.О.¹,
ЗЛОТНИКОВА М.В.³

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,
г. Гомель, Республика Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

³РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 54-62.

CLINICAL AND GENETIC PECULIARITIES OF RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS

ZYBLEVA S.V.¹, ZYBLEV S.L.², SVISTUNOVA E.A.¹, KABESHEV B.O.¹, ZLOTNIKOVA M.V.³

¹The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

³RSPC of Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):54-62.

Резюме.

Цель – изучить особенности тканевой совместимости по HLA I класса при почечной аллотрансплантации.

Материал и методы. Изучили 119 историй болезней пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тХБП), которым выполнена пересадка почки. У пациентов и доноров оценивали антигены системы HLA локусов A и B в микролимфоцитотоксическом тесте. Частоту встречаемости антигенов в группах определяли как процентное отношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе. Совместимость оценивали на уровне серологических специфичностей, антиген считали несовместимым, если он присутствовал в фенотипе донора, но отсутствовал в фенотипе реципиента.

Результаты. При сравнении частот встречаемости антигенов HLA-A и HLA-B в группах реципиентов и доноров почечного трансплантата не было выявлено значимых различий ($p > 0,05$ для всех специфичностей HLA-A). Количество несовпадений по антигенам HLA I класса в процентном отношении лидирует несовпадение по двум антигенам (по одному в локусе A и B). При этом частота встречаемости несовпадений только по HLA-A и только по HLA-B антигенам практически не отличались (22,22% и 19,05% соответственно).

Заключение. Несмотря на отсутствие генетической разнородности частоты встречаемости антигенов HLA I класса среди исследуемых групп ($p > 0,05$) для всех специфичностей HLA-A и HLA-B, в 41,27% случаях реципиенты почечного трансплантата имели несовместимость как минимум по двум HLA-антигенам (по одному несовпадению в локусе A и локусе B). Таким образом, требуется расширить перечень исследований по лабораторному сопровождению и подбору пары донор-реципиент с учетом результатов HLA-типирования по II классу (локусу HLA-DRB1). Это позволит повысить вероятность совпадений по HLA-системе и окажется эффективной превентивной мерой в развитии иммунологического отторжения.

Ключевые слова: трансплантация почки, HLA-система, тканевая совместимость.

Abstract.

Objective. To study peculiarities of histocompatibility on HLA I class at renal allotransplantation.

Material and methods. There were studied 119 case histories of patients with terminal renal insufficiency (tCKD) who underwent kidney transplantation. Antigens of HLA system of locuses A and B were assessed in microlymphocytotoxic test. Incidence of antigens was detected as percentage of individuals carrying antigen to total number of examined patients in the group. Compatibility was assessed at the level of serological specificities; the antigen was considered to be incompatible if it was presented in the phenotype of donor but was absent in the phenotype of recipient.

Results. There were not detected any significant differences ($p>0,05$ for all specificities of HLA-A at incidence comparison of antigens HLA-A and HLA-B in the groups of recipients and donors of renal allograft. Mismatch of two antigens (one in each locus A and B) prevails in the percentage of the number of mismatches of antigens HLA I class. Also the incidence of mismatch only on HLA-A and only on HLA-B antigens was practically the same (22,22% и 19,05% respectively).

Conclusions. In spite of absence of genetic heterogeneity in the incidence of HLA class I antigens within the groups ($p>0,05$) for all the specificities of HLA-A and HLA-B, in 41,27% of cases the recipients of the kidney allograft had incompatibility with at least two HLA antigens (one mismatch in locus A and locus B). Thus, it is required to expand the list of tests for laboratory support and selection of a donor-recipient pair taking into account the results of HLA-typing in class II (locus HLA-DRB1). This will increase the probability of coincidence in the HLA system and will prove to be an effective preventive measure in the development of allograft rejection.

Key words: renal transplantation, HLA system, histocompatibility.

Иммунная реакция на аллотрансплантат является сложной не только благодаря характеру, которым распознается аллогенный антиген гистосовместимости, но и благодаря реагированию на данное распознавание, которое обычно приводит к повреждению трансплантата. Степень гистосовместимости определяет исход трансплантации. У всех видов позвоночных различают единственный главный комплекс гистосовместимости (HLA) и множество минорных (miH). Несовместимость либо по HLA, либо по miH антигенам донора и реципиента приводит к иммунному ответу на трансплантат, хотя более сильное отторжение развивается при несовпадении по HLA.

Изучение распределения HLA-антигенов в различных этнических группах и популяциях является одним из основных направлений изучения главного комплекса гистосовместимости человека. Это обуславливает интерес к данному вопросу исследователей в связи с тем, что его разработка создает основу для развития трансплантологии и изучения ассоциаций генов HLA-системы и различных патологических состояний. Выявление ассоциативных связей между болезнями и генами системы HLA способствует пониманию патогенеза заболевания, раннему доклиническому выявлению повышенного риска развития определенных заболеваний, позволяющему обосновывать ранние профилактические мероприятия [1].

Несмотря на современную иммуносупрессивную терапию, несовпадение по HLA ухудшает прогноз выживания почечного аллотрансплантата. G.M. Danovich и соавт. [2, 3] в своем руководстве отмечает, что 10-летняя выживаемость при трансплантации почки между HLA-идентичными людьми составляет 77%, тогда как при отсутствии совпадений – 46%. W.H. Lim и соавт. [2, 4] в своих исследованиях подтверждают, что несовпадение по HLA ухудшает прогноз

для долгосрочного функционирования аллотрансплантата почки: увеличение количества несовпадений по HLA-A, -B и -DR коррелирует со статистически значимым более высоким риском развития отторжения.

Цель – изучить особенности тканевой совместимости по HLA I класса при почечной аллотрансплантации.

Материал и методы

В ходе исследования был проведен анализ 119 историй болезней пациентов с терминальной почечной недостаточностью, которым была выполнена трансплантация аллогенной почки в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») Гомель, Республика Беларусь в период 2014-2016 гг. У пациентов и доноров оценивали антигены локусов A, B в микролимфоцитотоксическом тесте на базе ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Статистическую обработку полученных данных проводили на ПЭВМ-IBM с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica» версии 6.0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: медиана (интерквартильный размах) – Me [Q25; Q75].

Частоту встречаемости антигенов системы HLA локусов A, B и определяли как процентное отношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе. Для установления существенности различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах рассчитывали критерий согласия (χ^2) с поправкой на непрерывность вариаций и точный тест Фишера [5].

Совместимость оценивали на уровне серологических специфичностей, антиген считали несовместимым, если он присутствовал в фенотипе донора, но отсутствовал в фенотипе реципиента.

Результаты и обсуждение

Анализ 119 историй болезни пациентов, поступивших для проведения почечной аллотрансплантации, выявил, что основной причиной развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности являлись: хронический гломерулонефрит (52,63%), хронический пиелонефрит (7,89%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (5,26%), сахарный диабет (13,16%), поликистоз почек (15,79%), врожденные аномалии развития мочевых путей (3,51%) и ишемическая нефропатия (1,75%). По данным других авторов аналогичных исследований причиной хронической болезни почек являлись:

хронический гломерулонефрит (77%), хронический пиелонефрит (7%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (4%), другие причины (12%) [1]. Схожие данные приводят и другие авторы, где основным заболеванием, приведшим к развитию терминальной ХБП, был хронический гломерулонефрит (81,9%). Среди других этиологических факторов отмечались поликистоз почек (5,5%), хронический пиелонефрит (4,0%), аномалии развития мочевой системы (4,0%), мочекаменная болезнь (1,6%) и хронический тубулоинтерстициальный нефрит (1,0%). Амилоидоз почек, системные заболевания и диабетическая нефропатия были редкими причинами ХБП у реципиентов ренального трансплантата. Сравнение результатов некоторых трансплантационных центров представлено в таблице 1.

Из 119 реципиентов аллогенной почки в возрасте от 19 до 65 лет, средний возраст (Me) – 45,0 [33,0; 54,0] мужчин было 71 (59,66%) и 48 (40,34%) женщин. Сводное распределение по

Таблица 1 – Нозологические особенности реципиентов почечного трансплантата различных трансплантационных центров

Нозология	ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») Гомель, РБ (2014-2016)	«4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко» и УЗ «9 ГКБ», РБ (Долголикова А.А., 2013)	Самарский центр трансплантации органов и тканей, РФ (Лимарева Л.В., 2013)	ФГУ ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И.Шумакова, РФ (Столярович Е.С., 2010)	Отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, РФ (Прокопенко Е.И., 2005)
	Me [25%; 75%]		M±SD		M±m
Возраст реципиентов (лет)	45 [33; 54]	39 [30; 48]	37,8±9,5	37,8±14,2	36,11±0,30
%					
ХГН	52,63	68	77	43,9	81,9
ПН	7,89	2,8	7	3,7	4,0
ТИН	5,26	2,1	4	единичные	1,0
СД	13,16	8,8	-	9,1	единичные
ПКП	15,79	4,9	-	2,7	5,5
ИН	1,75	2	-	2,1	-
ВАМП	3,52	10	-	10,7	4,0
МКБ	-	2,1	-	2,8	-
Другие причины	-		12	13,3	-

Примечания: ХГН – хронический гломерулонефрит; ПН – хронический пиелонефрит; ТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит; СД – сахарный диабет; ПКП – поликистоз почек; ВАМП – врожденные аномалии развития мочевых путей; ИН – ишемическая нефропатия; МКБ – мочекаменная болезнь.

полу и диагнозу представлено в таблице 2.

Большинство пациентов до трансплантации находились на программном гемодиализе (78,76%) и 21,24% - на перитонеальном диализе, два человека были на додиализной стадии. Среднее время нахождения на диализе составило 26,0 [12,0; 55,0] месяцев. По срокам диализа отмечалось следующее распределение: 5 и более лет составило 16,51%, от 1 года до 5 лет 62,39% и до 1 года – 21,1%. Из 119 человек 6 (5,04%) поступили для проведения повторной ренотрансплантации.

Особенности характеристик реципиентов почечного трансплантата представлены в таблице 3.

Характеристика частоты встречаемости HLA-антигенов I класса в группах реципиентов и доноров почечного трансплантата

По частоте распределения встречаемости специфичностей антигена HLA-A были выявлены следующие особенности (табл. 4).

Распределение частоты встречаемости антигена HLA-B в группах доноров и реципиентов имело следующие особенности (табл. 5).

При сравнении частоты встречаемости антигенов HLA-A и HLA-B в группах реципиентов и доноров почечного аллотрансплантата значимых различий выявлено не было ($p>0,05$) для

всех специфичностей HLA-A и HLA-B.

Изучение положительных ассоциаций определенных антигенов HLA и клинко-иммунологических особенностей посттрансплантационного периода является обоснованным и перспективным направлением в плане проведения предикторных мероприятий по профилактике осложнений у пациентов после трансплантации почки. Так, по некоторым исследованиям среди пациентов без цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и с манифестацией ЦМВИ в первые два месяца после трансплантации преобладали носители антигенов/аллелей генов B35, B55 и 56(22). Положительная ассоциация с ЦМВИ была выявлена для B49(21), B55, 56(22), B35 и B41. Таким образом, носители указанных генов должны включаться в группу риска и получать профилактическую антивирусную терапию. Кроме того, протективными свойствами обладали антигены/аллели генов A26(10), B14, B38(16) и B61(40) [1]. В литературе имеются противоречивые данные об ассоциации генов HLA-системы с ЦМВИ, что, по-видимому, связано с этническими особенностями обследованного контингента. Следовательно, учитывая важность предотвращения активации цитомегаловируса, особенно в первые месяцы после операции, актуальным является выявление предикторов риска мани-

Таблица 2 – Частота распределения диагнозов реципиентов почечного трансплантата*

Пол	Показатель	Диагноз							Итого
		ТИН	ИН	СД	ВАМП	ПКП	ПН	ХГН	
женский	Частота	2	1	6	0	12	4	23	48
	Диагноз (%)	1,68	0,84	5,04	0,0	10,08	3,36	19,32	40,33
мужской	Частота	4	1	9	4	6	5	42	71
	Диагноз (%)	3,36	0,84	7,59	3,31	5,04	4,2	35,3	59,66

Примечание: * – значимых различий в представленных группах выявлено не было ($p=0,154$).

Таблица 3 – Основные характеристики исследуемой выборки

Показатель	Величина в выборке
Реципиент моложе 45 лет, %	44,53
Реципиенты-мужчины, %	59,66
Доноры-мужчины, %	82,76
Предоперационный уровень предсуществующих цитотоксических HLA-антител > 0%	9,52
Максимальный зафиксированный уровень предсуществующих цитотоксических HLA-антител, %	80
Холодовая ишемия, среднее ($M\pm SD$)	13,57 \pm 3,87
Холодовая ишемия трансплантата свыше 24 ч	0
Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match), %	100

Таблица 4 – Распределение частоты встречаемости антигенов HLA-A у реципиентов и доноров

HLA-антигены	Частота выявления, %		p*
	Реципиенты, n = 119	Доноры, n = 119	
A1	10,32	7,94	0,482
A2	27,78	34,92	0,372
A3	19,84	20,63	1,0
A11	3,97	3,17	1,0
A23 (9)	2,38	1,59	1,0
A24(9)	9,52	10,32	0,821
A25(10)	7,94	6,35	0,79
A26(10)	5,56	3,17	0,744
A28	2,38	3,17	1,0
A29(19)	2,38	1,59	1,0
A30(19)	0,79	0,00	1,0
A31(19)	2,38	3,97	0,717
A32(19)	1,59	2,38	1,0
A33(19)	0,79	0,00	1,0
A66(10)	0,79	0,79	1,0
A68(28)	1,59	0,00	0,496

Примечание – p – точное значение двустороннего критерия Фишера.

Таблица 5 – Распределение частоты встречаемости антигенов HLA-B у реципиентов и доноров

HLA-антигены	Частота выявления, %		p*
	Реципиенты, n = 119	Доноры, n = 119	
B7	11,11	12,70	0,665
B8	10,32	7,14	0,482
B13	2,38	7,14	0,323
B14	1,59	0,79	1,0
B15(62,63)	8,73	6,35	0,619
B18	11,11	6,35	0,319
B27	3,97	3,17	1,0
B35	14,29	12,70	1,0
B37	0,79	0,79	1,0
B38(16)	3,97	3,97	1,0
B39(16)	2,38	4,76	0,491
B41	6,35	10,32	1,0
B44(12)	2,38	1,59	1,0
B45(12)	9,52	10,32	1,0
B47	0,79	0,00	1,0
B49(21)	0,00	0,79	1,0
B50(21)	2,38	1,59	0,496
B51(5)	1,59	0,00	0,717
B52(5)	2,38	4,76	1,0
B55(22)	1,59	0,79	0,496
B56(22)	0,00	1,59	1,0
B57(17)	0,79	0,79	1,0
B60,61 (40)	1,59	1,59	0,339

Примечание: p – точное значение двустороннего критерия Фишера.

фестации ЦМВИ у реципиентов. Учитывая, что многими трансплантационными центрами проводится профилактическое введение реципиентам дорогостоящих противовирусных препаратов, при этом не лишенных побочных эффектов, следует индивидуально подходить к назначению и продолжительности профилактической противовирусной терапии.

Обнаружение более высокой частоты встречаемости определенных антигенов HLA расширяет наше понимание степени разнородности изучаемых заболеваний и может учитываться при прогнозировании иммунологического конфликта между донором и реципиентом.

Характеристика частоты и специфичности несовпадений по HLA-антигенам I класса в группах реципиентов и доноров

Отличие по антигенным детерминантам HLA-комплекса между донором и реципиентом является причиной возможных иммунологических реакций в отношении органов-мишеней, в частности почки. Подсчитывая количество отсутствующих совпадений HLA-антигенов у донора и

реципиента (степень несовпадений), мы получаем возможность оценить дозу антигена. Некоторые различия по HLA могут быть более значимы в иммуногенном плане, и идентификация подобных комбинаций позволит уменьшить число HLA-специфичностей, по которым необходимо добиваться совместимости в первую очередь [6].

Особенности несовпадений между реципиентами и донорами по антигенам HLA I класса локусов A и B в изученной группе реципиентов почечного аллотрансплантата представлены на рисунке 1.

По выявленным данным в процентном отношении количество несовпадений по антигенам HLA I класса лидирует несовпадение по двум антигенам (по одному в локусе A и B), причем частота встречаемости несовпадений только по HLA-A и только по HLA-B антигенам практически не отличались.

Частота встречаемости несовпадений по антигенам HLA I класса из общего количества несовпадений с учетом гомозиготности антигенов между изучаемыми группами представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Частота несовпадений по HLA-A и HLA-B среди реципиентов почечного аллотрансплантата

HLA-несовместимость (по A, B)	
Количество несовпадений	%
0	6,35
1	41,27
2	47,62
3	4,76
4	0

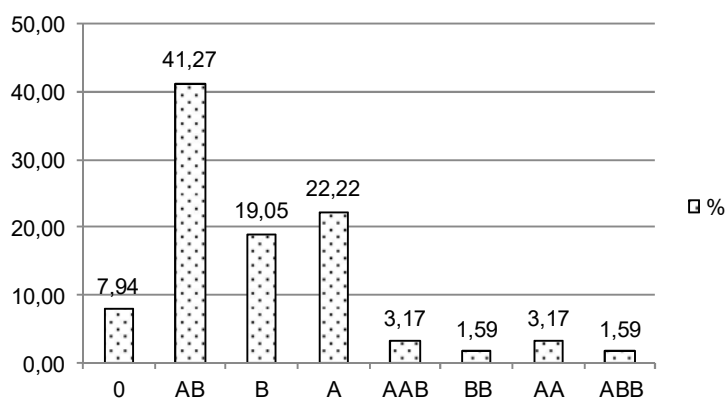


Рисунок 1 – Частота вариантов несовпадений по антигенам HLA-A и HLA-B I класса реципиентов почечного аллотрансплантата.

В дальнейших работах мы постараемся отразить влияние несовпадений по конкретным антигенам HLA на особенности протекания посттрансплантационного периода исследуемых групп пациентов.

Также мы проанализировали частоту совпадений доноров и реципиентов в исследуемой группе по полу. Было выявлено, что в 53,49% случаях из общего числа трансплантаций имели несовпадение по полу донора и реципиента. Влияние данного фактора на дальнейшие особенности посттрансплантационного периода требует дальнейшего изучения.

Наряду с хорошо известным «дозозависимым» эффектом тканевой несовместимости, в литературе было освещено, что несовместимость по антигенам разных локусов (HLA-A, HLA-B и HLA-DR) оказывает дифференцированное влияние на длительность сохранения функции трансплантата [7]. В исследовании (В.Ю. Абрамов, Я.Г. Мойсюк, Н.Н. Калужина и др., 2012) было продемонстрировано, что выживаемость почечного трансплантата не зависит от совместимости по антигенам HLA-A. Наличие совместимости по HLA-DR улучшало выживаемость аллотрансплантата в большей степени в раннем посттрансплантационном периоде, однако в более позднем периоде это влияние ослабевало и в дальнейших исследованиях значимой взаимосвязи не проявлялось. В свою очередь, совместимость по HLA-B оказывало более выраженное и при этом значимое влияние на продолжительность функционирования трансплантата. Трансплантаты, являющиеся полностью совместимыми по антигенам HLA-B, демонстрировали практически 100%-ную выживаемость.

Результаты, полученные вышеуказанными авторами, полностью совпадают с выводами ранее проведенного исследования голландских ученых [8], а также в исследовании, проведенном в Великобритании, где были проанализированы случаи первичной аллотрансплантации почки в период с 1995 по 2001 годы. Влияние несовпадений по антигенам HLA-A на исход трансплантации выявлено не было, хотя количество несовпадений по антигенам HLA-B и HLA-DR имели значимый эффект на выживаемость почечного трансплантата[9].

Полная совместимость по двум HLA-A и двум HLA-B-антигенам между не состоящими в родстве лицами не обеспечивает совместимости по другим локусам, соседствующим с HLA-A и

HLA-B. В отличие от этого, у родственников в первом поколении антигены HLA-A и HLA-B являются маркерами других сцепленных локусов. При полном совпадении HLA-A и HLA-B вероятность приживления донорской почки в течение 2 лет составляет около 90%, при совпадении наполовину – 65-85% [10]. Степень улучшения приживления трупной почки при совместимости по двум A и двум B антигенам в некоторых случаях обусловлено тем, что некоторые из этих совместимостей будут включать в себя и совпадение по HLA-DRB1-антигенам вследствие неслучайности связей сцепленных аллелей (распределение аллелей) в данной популяции.

Современная иммуносупрессивная терапия (особенно это касается использования ингибиторов кальциневрина (ICN) обеспечивает аддитивную роль в вопросах пролонгирования функции почечного аллотрансплантата, хотя вопрос о том, может ли длительное применение ICN, даже исключая его нефротоксическое действие, гарантировать более высокие показатели функционирования почечного трансплантата, в настоящее время подлежит изучению.

Исследование влияний количества и специфичностей HLA-несовпадений, влияния несовпадений по полу донора и реципиента, формирование индивидуального подхода к ведению пациента с учетом ассоциаций его HLA-антигенов с предрасположенностью к различным заболеваниям и прогнозом развития посттрансплантационных осложнений являются целями и задачами перспективных исследований в трансплантологии.

Заключение

Клинико-генетический анализ представленной группы реципиентов почечного аллотрансплантата показал, что, несмотря на отсутствие генетической разнородности частоты встречаемости антигенов HLA I класса среди реципиентов и актуальных доноров, степень полной совместимости по данным антигенам между донорами и реципиентами крайне не высокая (6,3%). Около половины исследуемых реципиентов почечного трансплантата (41,27%) имело несовместимость как минимум по двум антигенам (по одному несовпадению в локусе HLA-A и HLA-B). Проведенное исследование поднимает актуальный вопрос современной трансплантологии, вызванный смещением вектора в сторону увеличения транс-

плантаций каверных органов, что требует расширения перечня исследований по лабораторному сопровождению и подбору пары донор-реципиент с учетом результатов HLA-типирования по II классу (локусу HLA-DRB1). Это позволит повысить вероятность совпадений по HLA-системе и окажется эффективной превентивной мерой в развитии иммунологического отторжения.

Литература

1. Клинико-иммунологические особенности реципиентов аллотрансплантата почки с манифестацией цитомегаловирусной инфекции в раннем послеоперационном периоде / Л. В. Лимарева [и др.] // Вестн. трансплантологии и искусствен. органов. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 24–31.
2. Роль системы HLA в отторжении почечного трансплантата / А. В. Ватазин [и др.] // Альм. клин. медицины. – 2013. – № 29. – С. 79–83.
3. Данович, Г. М. Трансплантационная иммунология / Г. М. Данович // Данович, Г. М. Трансплантация почки / Г. М. Данович ; под ред. Я. Г. Мойсюка. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 54–86.
4. Human leukocyte antigen mismatches associated with

increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients / W. H. Lim [et al.] // Clin. Transplant. – 2012 Jul-Aug. – Vol. 26, N 4. – P. 428–437.

5. Халафян, А. А. Статистический анализ данных. STATISTICA 6 : учебник / А. А. Халафян. – М. : Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
6. Данович, Г. М. Определение тканевой совместимости, прямая перекрестная проба и иммунологический мониторинг / Г. М. Данович // Данович, Г. М. Трансплантация почки / Г. М. Данович ; под ред. Я. Г. Мойсюка. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 87–138.
7. Дифференцированное влияние совместимости по HLA-A, HLA-B и HLA-DR на выживаемость аллотрансплантата почки / В. Ю. Абрамов [и др.] // Вестн. трансплантологии и искусствен. органов. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 19–23.
8. The effect of HLA matching on kidney graft survival in separate posttransplantation intervals / J. Thorogood [et al.] // Transplantation. – 1990 Jul. – Vol. 50, N 1. – P. 146–150.
9. Morris, P. J. Kidney transplantation: principles and practice / P. J. Morris, S. J. Knechtle. – 6th ed. – Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008. – 872 p.
10. Петров, С. В. Общая хирургия : учебник / С. В. Петров. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 831 с.

Поступила 20.03.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Limareva LV, Kolsanov AV, Avdeeva AA., Danil'chenko OP, Bogush VV. Kliniko-immunologicheskyy features of recipients of an allotransplant of a kidney with a manifestation of a Cytomegaloviral infection in the early post-operational period. Vestn Transplantologii Iskusstven Organov. 2013;15(4):24-31. (In Russ.)
2. Vatazin AV, Zul'karnae AB, Dmitrieva NG, Yakovchik ON, Fedulkina VA. HLA system role in a casting-off of a renal graft. Al'm Klin Meditsiny. 2013;(29):79-83. (In Russ.)
3. Danovich GM. Transplant immunobiology. V: Danovich GM, Moysyuk YaG, red. Transplantatsiya pochki. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2013. P. 54-86. (In Russ.)
4. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. Clin Transplant. 2012 Jul-Aug;26(4):E428-37. doi: 10.1111/j.1399-0012.2012.01654.x
5. Khalafyan AA. Statistical analysis of data. STATISTICA

6: uchebnik. Moscow, RF: Binom-Press; 2007. 512 p. (In Russ.)

6. Danovich GM. Determining tissue compatibility, direct cross-sample and immunological monitoring. V: Danovich GM, Moysyuk YaG, red. Transplantatsiya pochki. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2013. P. 87-138. (In Russ.)
7. Abramov VYu, Moysyuk YaG, Kaluzhina NN, Bogdanova NB, Morozova VV, Apanasenko NV. The differentiated influence of compatibility on HLA-A, HLA-B and HLA-DR on survival of an allotransplant of a kidney. Vestn Transplantologii Iskusstven Organov. 2012;14(3):19-23. (In Russ.)
8. Thorogood J, Persijn GG, Schreuder GM, D'Amato J, Zantvoort FA, van Houwelingen JC, et al. The effect of HLA matching on kidney graft survival in separate posttransplantation intervals. Transplantation. 1990 Jul;50(1):146-50.
9. Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney transplantation: principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. 872 p.
10. Petrov SV. General surgery: uchebnik. 4-e izd pererab i dop. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2012. 831 p. (In Russ.)

Submitted 20.03.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Зыблева С.В. – к.м.н., ученый секретарь, врач-иммунолог, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека;

Зыблев С.Л. – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2, Гомельский государственный медицинский университет;

Свистунова Е.А. – врач-нефролог, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека;

Кабешев Б.О. – к.м.н., врач-хирург хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии), Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека;

Злотникова М.В. – к.м.н., врач лабораторной диагностики, заведующая лабораторией иммунологического типирования органов и тканей, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

Information about authors:

Zybleva S.V. – Candidate of Medical Sciences, academic secretary, immunologist, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology;

Zyblev S.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Surgical Diseases No. 2, Gomel State Medical University;

Svistunova E.A. – nephrologist, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology;

Kabeshev B.O. – Candidate of Medical Sciences, surgeon of the surgical department (transplantation, reconstructive and endocrine surgery), Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology;

Zlotnikova M.V. – Candidate of Medical Sciences, physician of laboratory diagnosis, head of the laboratory of immunologic typing of organs and tissues, RSPC of Transfusiology and Medical Biotechnologies.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ильича, 5, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, научный отдел. E-mail: zyb-svetlana@yandex.by – Зыблева Светлана Валерьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246000, Gomel, 5 Ilicha str., Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Scientific Department. E-mail: zyb-svetlana@yandex.by – Svetlana V. Zybleva.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

КОТОВ А.А.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 63-72.

SHORT-TERM RESULTS OF ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

KOTAU A.A.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):63-72.

Резюме.

Цель – улучшить результаты лечения пациентов местнораспространенным раком желудка путем применения адъювантной химиолучевой терапии, направленной на снижение частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов.

Материал и методы. В проспективном рандомизированном исследовании изучены непосредственные результаты лечения пациентов после радикальной операции с лимфодиссекцией Д2 по поводу местнораспространенного рака желудка. В группу адъювантной терапии рандомизирован 121 пациент, которым через 4–6 нед. после операции начиналась лечение, включающее проведение дистанционной 3D-конформной лучевой терапии в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр и монокимиотерапии тегафуром 10–15 мг/кг/сут. В объем облучения включались ложе опухоли, зоны регионарного метастазирования и, при прорастании серозной оболочки желудка, левый купол диафрагмы. Начало монокимиотерапии – за 24 часа до первого сеанса лучевого лечения, длительность – 5 мес.

Результаты. Лучевая терапия проведена всем пациентам в полном объеме и в планируемые сроки, лейкопения III степени выявлена у 4,1% пациентов, другие побочные эффекты III–IV степени в этот период не зарегистрированы. Частота побочных эффектов монокимиотерапии III степени тяжести составили: тошнота и рвота – 4,5%, лейкопения – 3,6%. IV степень токсичности не зарегистрирована. Летальных исходов, связанных с лечением, не наблюдалось. Досрочное прекращение лечения зарегистрировано у 36,9% пациентов, в том числе из-за токсичности лечения – у 14,4%. У 8,1 % пациентов в поздние сроки зарегистрирована постлучевая энтеропатия 2 степени тяжести.

Закключение. Разработанный метод комплексного лечения рака желудка характеризуется удовлетворительной переносимостью и может быть использован для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, адъювантная химиолучевая терапия, гипофракционирование, постлучевая энтеропатия.

Abstract.

Objectives. To improve the treatment results of patients with locally advanced gastric cancer by means of employing adjuvant chemoradiotherapy aimed at reducing the incidence of locoregional recurrences and distant metastases.

Material and methods. A prospective randomized study evaluated the short-term treatment results of patients after radical surgery with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer. One hundred and twenty-one patients were randomly assigned to the adjuvant therapy group. Their treatment starting in 4-6 weeks after surgery included external-beam hypofractionated 3D-conformal radiation therapy (STD 4 Gy 5 days a week, TTD 32 Gy, equivalent TTD 46 Gy) and oral tegafur monochemotherapy 10-15 mg/kg daily for 5 months. The radiation volume included the tumor bed, regional metastatic lymphogenous spread areas and, in case of tumor invasion of the upper third of gastric visceral peritoneum, the left dome of the diaphragm.

Results. No grade IV treatment toxicity and treatment-related deaths were observed. All the patients received the complete course of radiotherapy within the time scheduled, grade III toxicity was leukopenia in 4,1%. The rates of grade III side effects of monochemotherapy were as follows: nausea and vomiting – 4,5%, leukopenia – 3,6%. Untimely termination of monochemotherapy occurred in 36,9% of patients, including 14,4% because of treatment toxicity. Grade II radiation enteropathy rate was in 8,1% of patients, no grade III-IV late toxicity was observed.

Conclusions. The elaborated technique for multimodality gastric cancer treatment is characterized by satisfactory tolerance and may be subject for further study.

Key words: *locally advanced gastric cancer; adjuvant chemoradiotherapy, hypofractionation, radiation enteropathy.*

В последние десятилетия во всем мире наблюдается ежегодное снижение числа впервые выявленных случаев рака желудка (РЖ), тем не менее, это заболевание продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 2]. Республика Беларусь входит в группу стран с высокой заболеваемостью РЖ, в связи с чем в нашей стране эта патология относится к числу важнейших медицинских и социально-экономических проблем [1, 2]. Так, в 2015 году в Республике Беларусь РЖ в структуре онкологической заболеваемости занял 4 место и 2-е – среди причин смерти от злокачественных новообразований [2].

Только радикальное хирургическое вмешательство дает пациентам возможность излечения от РЖ [3-5]. Однако при местнораспространенных формах РЖ отдаленные результаты хирургического лечения неудовлетворительны за счет возникновения локорегионарного рецидива (ЛРР) и отдаленных метастазов [6, 7]. Характер прогрессирования опухолевого процесса свидетельствует о необходимости комплексного подхода к лечению пациентов, включающий дополнительное локальное противоопухолевое воздействие на ложе опухоли и зоны регионарных лимфатических путей с целью предупреждения ЛРР и системную терапию – для снижения риска возникновения отдаленных метастазов.

Адьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) в лечении операбельного рака желудка (РЖ) получила признание после публикации в 2001 г. J.S.Macdonald с соавт. результатов проспективного рандомизированного исследования SWOG 9008/INT-0116 [8], в котором благодаря адьювантной ХЛТ достигнуто значительное улучшение выживаемости пациентов, страдающих местнораспространенным РЖ (медианы выживаемости на 9 месяцев, 3-летней выживаемости на 9%, $p < 0,001$) [8]. Однако предложенный авторами метод адьювантной терапии сопровождался длительным этапом лучевого лечения. Кроме

того, сообщенная авторами токсичность метода не может считаться приемлемой: частота побочных эффектов лечения 3-4 степени превысила 50% [8]. Таким образом, не вызывает сомнений актуальность разработки метода ХЛТ, характеризующегося меньшими токсичностью и продолжительностью лучевого этапа лечения.

Одним из перспективных подходов к безопасному подведению необходимых высоких доз излучения при одновременном укорочении курса лечения является использование дистанционного крупнофракционированного облучения (гипофракционирование дозы). С целью снижения риска лучевых реакций при увеличении разовой очаговой дозы (РОД) целесообразно сочетание гипофракционирования с более точными, прецизионными видами ЛТ, такими как 3D-конформная ЛТ, ЛТ с модулированной интенсивностью дозы (IMRT). Этот подход широко применяется в лечении опухолей других локализаций, в многочисленных публикациях сообщается об удовлетворительной переносимости, значительном снижении продолжительности и стоимости лечения [9-11]. К настоящему времени в доступных источниках сообщений о применении адьювантной ЛТ в режиме гипофракционирования в лечении РЖ не обнаружено.

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой эффективности пероральных форм цитостатических препаратов фторпиримидинового ряда (ПФП), не уступающей внутривенной полихимиотерапии (ПХТ) [12-14]. Высокая эффективность ПФП тегафура и производных препаратов в адьювантной химиотерапии (ХТ) РЖ доказана во многих исследованиях [12-14]. Так, стандартом адьювантного лечения РЖ в Японии является монокимиотерапия (МХТ), комбинированным ПФП S1, противоопухолевым компонентом которого является тегафур [14]. Лечение проводится амбулаторно, характеризуется низкой токсичностью (осложнения 3-4 степени составляют менее 10%), досто-

верно улучшает отдаленные результаты лечения (по сообщению авторов, 3-летняя выживаемость в группе адьювантной ХТ составила 80,1% против 70,1% в контрольной группе, $p=0,002$) [14].

Таким образом, высокая заболеваемость и смертность, неудовлетворительные результаты хирургического лечения, отсутствие единого подхода к комбинированному и комплексному лечению РЖ обуславливают необходимость разработки эффективного метода лечения с использованием адьювантной 3D-конформной ЛТ в режиме гипофракционирования и МХТ ПФП тегафуром, направленными на снижение риска возникновения ЛРР и отдаленных метастазов после радикальной операции.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные о пациентах, страдающих РЖ IB-IIIc стадий, находившихся на лечении в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2008-2015 гг.

В проспективное рандомизированное исследование включены 254 пациента в возрасте от 21 до 70 лет после радикальной операции с лимфодиссекцией в объеме Д2. В группу адьювантного лечения рандомизирован 121 пациент и в группу хирургического контроля – 133. Стадирование проводилось по классификации TNM 7 редакции. По изученным прогностическим критериям исследуемые группы были сопоставимы.

Адьювантное лечение включало лучевую терапию в разовой очаговой дозе РОД 4 Гр, суммарной очаговой дозе СОД 32 Гр (эквивалентна СОД 46 Гр при стандартном фракционировании дозы), начало лечения через 4-5 недель после операции, а так же МХТ тегафуром в дозе 10-15 мг/кг/сут в два приема, непрерывно в течение 5 месяцев, начало лечения за 24 часа до начала первого сеанса ЛТ.

Облучение проводилось на линейных ускорителях электронов тормозным фотонным излучением по методике 3D-конформной ЛТ с 3–6 полей. В объем облучения включали 2 см проксимального и дистального краев резекции, ложе опухоли, зоны регионарного лимфогенного метастазирования и, при прорастании опухоли верхней трети желудка, левый купол диафрагмы. Зоны регионарного лимфогенного метастазирования для каждой локализации опухоли соответствовали 1-2 группам лимфоузлов в соответствии с японской классификацией рака же-

лудка Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition [15] с дополнительным включением верхних парааортальных лимфоузлов (№16a).

Ранняя токсичность лечения оценивалась согласно критериям ВОЗ по шкале Common Toxicity Criteria NCIC [16], поздние лучевые осложнения – в соответствии с классификацией поздних реакций по шкале RTOG/EORTC [17]. Сравнение групп по количественным признакам и качественным порядковым признакам осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни (U). Сравнение групп по качественным номинальным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. Статистически значимыми считались различия при уровне $p<0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы R-Statistics version 3.2.0 (2015), The R Foundation for Statistical Computing.

Результаты

Запланированная адьювантная ХЛТ проведена всем пациентам в полном объеме. Лечение характеризовалось низкой токсичностью: побочные эффекты 3 степени встречались у 4 (3,3%) пациентов (лейкопения), купированы при снижении дозы химиопрепарата; 4 степень токсичности не наблюдалась. Гастроинтестинальная токсичность не превышала 2 степени, купирована назначением стандартных средств (антиэметическая, седативная, инфузионная терапия). Перерывов в лечении в связи с побочными эффектами не было.

После завершения адьювантной ХЛТ пациенты продолжали МХТ тегафуром в прежней дозе амбулаторно. 10 пациентам МХТ не проводилась по следующим причинам: двум – из-за гастроинтестинальных осложнений ХЛТ 2 степени и у 8 – в связи с отказом от дальнейшего лечения.

Сведения о токсичности и причинах досрочного прекращения МХТ представлены в таблице 1.

Как следует из представленных данных, при проведении МХТ наблюдались осложнения, типичные для препаратов фторпиримидинового ряда. Чаще встречались гастроинтестинальные осложнения – тошнота, рвота, анорексия, диарея, 3 степень токсичности (тошнота и рвота) установлена у 4,5% пациентов. Несколько реже наблюдались гематологические осложнения, ток-

Таблица 1 – Токсичность монокимиотерапии

Вид осложнения	Частота
Гастроинтестинальные осложнения МХТ	
Тошнота и рвота 1 степени, абс (%)	32 (28,8%)
Тошнота и рвота 2 степени, абс (%)	15 (13,5%)
Тошнота и рвота 3 степени, абс (%)	5 (4,5%)
Диарея 1 степени, абс (%)	11 (9,9%)
Диарея 2 степени, абс (%)	6 (5,4%)
Гематологические осложнения МХТ	
Лейкоциты МХТ, $\cdot 10^9/\text{л}$, медиана (минимум-максимум)	3,9 (1,4-7,8)
Лейкопения 1 степени, абс (%)	37 (33%)
Лейкопения 2 степени, абс (%)	16 (14,4%)
Лейкопения 3 степени, абс (%)	4 (3,6%)
Тромбоциты МХТ, $\cdot 10^9/\text{л}$, медиана (минимум-максимум)	181 (87-475)
Тромбоцитопения 1 степени, абс (%)	5 (4,5%)
Ладонно-подошвенный синдром	
Ладонно-подошвенный синдром 1 степени, абс (%)	9 (7,4%)
Ладонно-подошвенный синдром 2 степени, абс (%)	2 (1,8%)
Досрочно прекратили лечение, абс (%), в т.ч.	29 (26,1%)
Осложнения адъювантного лечения, абс (%), в т.ч.	16 (53,3%)
Некупируемые осложнения лечения 3 степени, абс (%)	4 (13,8%)
Купированные осложнения 2-3 степени, абс (%)	12 (41,4%)
Прогрессирование опухолевого процесса, абс (%)	3 (10,3%)
Из-за послеоперационных осложнений, абс (%)	2 (6,9%)
Без значимых причин, абс (%)	8 (27,6%)
Всего, абс (%)	29 (100%)

Таблица 2 – Поздние осложнения адъювантного лечения

Исследуемый признак	Исследуемые группы		p
	основная	контрольная	
Количество пациентов	121	133	
Выполнено гастрэктомий	62 (51,2%)	75 (56,4%)	0,411
Стеноз пищевода-кишечного анастомоза	22 (35,5%)	16 (21,3%)	0,066
Рефлюкс-эзофагит	11 (9,1%)	16 (12%)	0,083
Постлучевая энтеропатия	9 (8,1%)	0	0,004
Поздняя диарея	3 (2,5%)	3 (2,3%)	0,907

сичность 3 степени (нейтропения) выявлена у 3,6% пациентов.

Досрочное прекращение МХТ зарегистрировано у 29 (26,1%) пациентов. Необходимо отметить, что лишь у 4 пациентов с лейкопенией 3 степени (13,8%) консервативное лечение не привело к нормализации гематологических показателей и возможности дальнейшего продолжения лечения.

Медиана наблюдения составила в основной группе 36 мес. (от 2 до 86), в контрольной – 32,7 мес. (от 0,3 до 91,3). Поздние осложнения лечения (зарегистрированные позже, чем через 3 месяца после окончания адъювантного лечения) представлены в таблице 2.

У 9 пациентов (8,1%,) основной группы выявлена постлучевая энтеропатия 2 степени

тяжести в соответствии с классификацией поздних реакций по шкале RTOG/EORTC [17]; в контрольной группе осложнение не наблюдалась, $p=0,004$. Клинически осложнение проявлялось стойкой диареей, истощением, анемией, гипотальбемией, безбелковыми отеками, что потребовало периодической (1-3 раза в год) стационарной реабилитационной терапии. В группе адъювантной ХЛТ заметна тенденция к более частому возникновению рубцовой стриктуры пищевода-кишечного анастомоза, 35,5% против 21,3% в контрольной группе, однако статистической достоверности в различиях нет, $p=0,066$.

Нами проведен анализ всех случаев постлучевой энтеропатии. Начало диареи у пациентов отмечено в сроки от 3 до 35 месяцев (медиана

10 месяцев). При изучении документации установлено, что у 3 пациентов опухоль локализовалась в антральном отделе желудка, не прорастала серозную оболочку, на хирургическом этапе выполнена субтотальная резекция желудка, в объеме облучения диафрагма не включалась. В дальнейшем у 2 из них выявлено прогрессирование опухолевого процесса, они умерли от основного заболевания, 1 пациентка жива без признаков прогрессирования.

6 пациентам, страдавшим энтеропатией, лечение проводилось по поводу тотального или субтотального РЖ с прорастанием серозной оболочки верхней трети желудка. На хирургическом этапе пациентам выполнена гастрэктомия, в объеме облучения включен левый купол диафрагмы. Впоследствии у 3 пациентов выявлено прогрессирование опухолевого процесса, что послужило причиной их смерти; 1 пациент умер от сопутствующей кардиальной патологии, 2 живы.

Таким образом, частота постлучевой энтеропатии в группе гастрэктомии, пациентам которой проводилось облучение большего объема тканей, составила 9,68%, в группе субтотальной резекции – 5,08%, $p=0,336$. Выживаемость пациентов с постлучевой энтеропатией не зависела от объема облученных тканей и составила 33% как в группе гастрэктомии, так и в группе субтотальной резекции желудка. Различий в частоте и выраженности постлучевой энтеропатии в зависимости от объема облучаемых тканей не выявлено, возможно, из-за малого числа наблюдений.

Гематологические показатели в исследованных группах в отдаленный срок после лечения изучены в срок от 6 до 86,2 месяцев после окончания терапии.

Сведения о гематологических показателях в группах сравнения представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, существенных

отличий в гематологических показателях в сравниваемых группах не выявлено. Имело место некоторое снижение уровня лейкоцитов в основной группе, не имевшее клинического значения.

Таким образом, поздние осложнения ХЛТ немногочисленны и поддаются коррекции при консервативной терапии.

Обсуждение

В лечении РЖ в адьювантном режиме общепринятым является проведение ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 45-50 Гр за 25-30 фракций (стандартное фракционирование) [5, 8]. Продолжительность лучевого лечения достигает 5-6 недель, что является основным недостатком ЛТ в режиме стандартного фракционирования дозы. Гипофракционирование дозы ЛТ в условиях 3D-конформного облучения в проведенном исследовании позволило значительно уменьшить продолжительность лечения при удовлетворительной его переносимости.

В настоящее время применение цитостатических препаратов во время ЛТ с целью радиомодификации является общепризнанным [5, 8, 18, 19]. Применяемый одновременно с ЛТ химиопрепарат, помимо самостоятельного системного цитостатического действия, оказывает и радиосенсибилизирующий эффект; в свою очередь, ЛТ увеличивает чувствительность опухолевой клетки к ХТ [18-20]. С этой целью наиболее перспективным представляется применение пероральных форм фторпиримидиновых препаратов, как эффективной и удобной в использовании формы [5, 18, 19, 21].

Роль адьювантной ХТ в лечении РЖ подтверждена обширными метаанализами [22, 23]. Однако остается неясной предпочтительная схема адьювантной ХТ.

Таблица 3 – Гематологические показатели в отдаленном периоде

	Исследуемые группы		p
	основная	контрольная	
Количество	121	133	
Гемоглобин, г/л, медиана (минимум-максимум)	124 (76-150)	117 (56-154)	0,2923
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л, медиана (минимум-максимум)	4,5 (2,5-12,7)	5,5 (2,6-18)	0,0002
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л, медиана (минимум-максимум)	208 (62-404)	209 (63-423)	0,2411

Золотой стандарт адьювантной ХТ при РЖ – режим Мейо, использованный J.S.Macdonald с соавт. – сопровождается значительной частотой осложнений [8]. Заметным неудобством режима Мейо является необходимость многократных внутривенных инфузий. В сравнении с внутривенной ХТ, применение ПФП является предпочтительным для пациентов [21]. Кроме того, эффективность ПФП как минимум не уступает внутривенному применению комбинации фторурацила с лейковорином [12, 13, 24].

В настоящее время наиболее используемым ПФП в онкологии является капецитабин. Однако данные множества исследований тегафура в адьювантном лечении РЖ [12-14] свидетельствуют о незаслуженном забвении этого препарата. В проведенном исследовании длительная МХТ тегафуrom в дозе 10-15 мг/кг/сут сопровождалась удобством применения и низкой токсичностью.

Таким образом, применение адьювантной ХТ в лечении РЖ является теоретически и практически доказанной. Использование пероральных форм цитостатических препаратов является предпочтительным перед внутривенной ХТ, и первая пероральная форма фторпиримидинового ряда тегафур может быть позиционирована в качестве базовой в адьювантном лечении РЖ.

При сравнении токсичности разработанного метода лечения и аналогичного режима адьювантной ХЛТ SWOG 9008/INT-0116 [8], последний сопровождается значительно большей частотой ранних осложнений 3-4 степени: гематологических – в 54%, гастроинтестинальных – в 33% случаев. Таким образом, разработанный метод характеризуется значительно лучшей переносимостью в сравнении с существующим. Кроме того, продолжительность ЛТ при использовании разработанного метода ХЛТ значительно меньше: 10 дней в сравнении с 33 днями при использовании режима SWOG 9008/INT-0116 [8].

Поздним осложнением разработанного метода адьювантного лечения явилась постлучевая энтеропатия (у 8,1% пациентов). Также обнаружена тенденция к более частому возникновению рефлюкс-эзофагита (12% против 9,1% в контрольной группе, $p=0,083$) и рубцового стеноза пищеводно-кишечного анастомоза (35,5% против 21,3% в контрольной группе, $p=0,066$).

В доступных источниках существует небольшое число сообщений о поздней токсичности адьювантной ХЛТ при РЖ. Одним из них является публикация корейских авторов об ис-

пользовании послеоперационной ХЛТ в режиме SWOG 9008/INT-0116 [25]. В исследовании Samsung Medical Center у 6,9% пациентов в срок позднее 6 месяцев после окончания ХЛТ выявлен постлучевой фиброз тонкой кишки с явлениями кишечной непроходимости, всем выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции стенозированного участка кишки. Сведений об энтеропатии в этом сообщении нет [25].

Существуют публикации, свидетельствующие о роли ЛТ в возникновении сахарного диабета [26]. В нашем исследовании случаев возникновения сахарного диабета у пациентов после комплексного лечения к настоящему времени не установлено, однако сообщения о нарушении эндокринной функции поджелудочной железы свидетельствуют о риске лучевого повреждения последней при ЛТ по поводу РЖ.

Польские авторы анализировали нарушение экзокринной функции железы при адьювантной и неоадьювантной ХЛТ в СОД 46 Гр за 25 фракций с болюсным введением 5-ФУ [27]. У 19,7% пациентов выявлена гипоамилаземия в сроки от 14 до 550 дней (медиана – 42 дня) после окончания ЛТ, и у 48,2% – гипוליпаземия в сроки от 16 до 272 дней (медиана – 102 дня). Предрасполагающим фактором к возникновению осложнения явилась исходная экзокринная недостаточность поджелудочной железы, особенно у пациентов старше 65 лет; зависимости влияния дозы ЛТ на возникновение осложнения установлено не было. В сроки от 6,1 до 26,6 месяцев после ЛТ (медиана – 12,6 месяцев) у 4,7% пациентов развилась диарея как проявление мальабсорбции. На основании полученных данных авторы предложили отнести поджелудочную железу в число критических органов при планировании ЛТ, и наблюдение за экзокринной функцией во время и после лечения проводить по уровню сывороточной амилазы и липазы [27]. Таким образом, лучевая травма поджелудочной железы может быть одним из патогенетических факторов в развитии синдрома постлучевой мальдигестии.

В литературе встречаются сообщения о постлучевой энтеропатии при ЛТ по поводу опухолей другой локализации. Причиной ее считают лучевое повреждение стенки кишечных артерий, что приводит к нарушению кровоснабжения кишки. Последующая ишемия в сочетании с непосредственным воздействием ионизирующего излучения на кишечную стенку вызывают склероз и утолщение последней, нарушение пристеноч-

ного пищеварения, транслокацию бактериальной флоры [28-31]. В дальнейшем прогрессируют нарушение переваривания (мальдигестия) и всасывания питательных веществ и желчных кислот (мальабсорбция), ускорение кишечного транзита [28-31].

Клинически лучевая энтеропатия манифестирует после 6 месяцев от начала ЛТ, проявляется диареей, потерей веса, гипопротемическими отеками, анемией, лактозной непереносимостью [28-30]. В патогенезе поздних лучевых нарушений, возникших после ЛТ по поводу РЖ, большое значение придается также нарушению экзокринной функции поджелудочной железы из-за лучевого ее повреждения [31].

В развитии лучевой энтеропатии ведущим фактором является доза и объем облучения [29, 32-34], тяжесть лучевых повреждений увеличивают предшествовавшая операция и послеоперационный спаечный процесс [28, 34, 35], сопутствующая ХТ [31, 36, 37]. Ключевым фактором в профилактике лучевой энтеропатии является тщательное планирование ЛТ [32, 33], большое значение придается применению во время ЛТ пробиотиков [30] и антиоксидантных препаратов [38].

В лечении лучевой энтеропатии основными мероприятиями считаются безлактозная диета, уменьшение содержания клетчатки в пище, применение пробиотиков [30], противодиарейных препаратов (лоперамид) [39], ферментов поджелудочной железы [27-31], при тяжелых метаболических нарушениях – парентеральная нутритивная поддержка, трансфузии альбумина [28-31]. В большинстве случаев эти мероприятия позволяют компенсировать нарушения. Однако даже при отсутствии опухолевого прогрессирования, 5-летняя смертность пациентов при выраженной постлучевой энтеропатии достигает 30% [40]. Учитывая это, целесообразно в дальнейших исследованиях уделить большее значение разработке методов предупреждения лучевых повреждений критических органов, кишечника и поджелудочной железы. Это может быть выполнено на этапе планирования ЛТ: применение 3D-конформной лучевой терапии, ЛТ с модулированной интенсивностью дозы (IMRT), разработка менее агрессивных режимов фракционирования ЛТ, применение во время лечения препаратов, снижающих лучевое повреждение тканей: пробиотиков, антиоксидантных лекарственных средств, сосудистых препаратов.

Заключение

1. С учетом высокой заболеваемости и смертности рак желудка остается значимой медицинской и социальной проблемой. Учитывая позднюю диагностику заболевания и удовлетворительные результаты хирургического лечения ранних форм, наиболее актуальной представляется разработка новых методов лечения местнораспространенных форм РЖ.

2. Необходимость мультимодального подхода для улучшения отдаленных результатов лечения РЖ не вызывает сомнений: применение лучевой терапии для снижения риска возникновения ЛПР и системной химиотерапии для предупреждения развития отдаленных метастазов. С целью уменьшения продолжительности лечения целесообразно использование гипотракционирования в условиях 3D-конформной ЛТ и ЛТ с модулированной интенсивностью дозы (IMRT). С целью радиомодификации и для длительной ХТ предпочтительно применение пероральных форм фторпиримидинового ряда.

3. Разработанный метод адъювантной ХЛТ, включающий ЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (экв. СОД 46 Гр), и МХТ тегафуром 10-15 мг/кг/сут в два приема, непрерывно в течение 5 месяцев, характеризуется низкой токсичностью: в проведенном исследовании частота ранних побочных эффектов 3 степени не превышала 4,5%; 4 степень токсичности не наблюдалась. У 8,1% пациентов в поздние сроки зарегистрирована постлучевая энтеропатия 2 степени.

4. Для снижения частоты поздних лучевых осложнений при адъювантной ХЛТ РЖ следует применять мероприятия по предупреждению лучевых повреждений критических органов (кишечника и поджелудочной железы).

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограмма «Онкология», задание № 03.19 «Разработать и внедрить новый метод комплексного лечения больных раком желудка с адъювантной химиолучевой терапией, направленной на снижение риска развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов» (№ госрегистрации 20112809 от 24.08.2011, срок выполнения 2011–2017 гг.).

Литература

- Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre [et al.] // *CA Cancer. J. Clin.* – 2015 Mar. – Vol. 65, N 2. – P. 87–108.
- Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. – Минск : РНПЦ ОМР, 2016. – 279 с.
- Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / T. Waddell [et al.] // *Ann. Onc.* – 2013 Oct. – Vol. 24, N 24, suppl. 6. – P. vi57–vi63.
- Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 2011 Jun. – Vol. 14, N 2. – P. 113–123.
- Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / A. J. Ajani [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2016 Oct. – Vol. 14, N 10. – P. 1286–1312.
- Gunderson, L. L. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic looks) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy / L. L. Gunderson, H. Sosin // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1982 Jan. – Vol. 8, N 1. – P. 1–11.
- Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study / J. R. Siewert [et al.] // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228, N 4. – P. 449–461.
- Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / J. S. Macdonald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001 Sep. – Vol. 345, N 10. – P. 725–730.
- Hypofractionated breast radiation: shorter scheme, lower toxicity / I. Linares [et al.] // *Clin. Breast Cancer.* – 2016 Aug. – Vol. 16, N 4. – P. 262–268.
- Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head / D. B. Evans [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008 Jul. – Vol. 26, N 21. – P. 3496–3502.
- Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status / I. Garajová [et al.] // *Chemother. Res. Pract.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 839742.
- Bjerkset, T. Comparison of oral fluorouracil and intravenous 5-fluorouracil in patients with advanced cancer of the stomach, colon, or rectum / T. Bjerkset, H. E. Fjøsne // *Oncology.* – 1986. – Vol. 43, N 4. – P. 212–215.
- Efficacy of adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines for curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials in Japan / K. Oba [et al.] // *J. Chemother.* – 2006 Jul. – Vol. 18, N 3. – P. 311–317.
- Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine / S. Sakuramoto [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007 Nov. – Vol. 357, N 18. – P. 1810–1820.
- Japanese Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 1998 Dec. – Vol. 1, N 1. – P. 10–24.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0 Draft 1 [Electronic resource] / National Cancer Institute. – Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAEv5.xlsx.
- Cox, J. D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J. D. Cox, J. Stetz, T. F. Pajak // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995 Mar. – Vol. 31, N 5. – P. 1341–1346.
- Seiwert, T. Y. The concurrent chemoradiation paradigm – general principles / T. Y. Seiwert, J. K. Salama, E. E. Vokes // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2007 Feb. – Vol. 4, N 2. – P. 86–100.
- Гладилина, И. А. Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований / И. А. Гладилина // *Эффектив. фармакотерапия.* – 2011. – № 22. – С. 46–53.
- X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts / N. Sawada [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 1999 Oct. – Vol. 5, N 10. – P. 2948–2953.
- Patient preference and pharmacokinetic of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer / M. M. Borner [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2002 Feb. – Vol. 38, N 3. – P. 349–358.
- Diaz-Nieto, R. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer / R. Diaz-Nieto, R. Ortiz-Rodriguez, M. Winslet // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – N 9. – P. CD008415.
- Cao, J. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis / J. Cao, F. Qi, T. Liu // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2014 Jun. – Vol. 49, N 6. – P. 690–704.
- Andersen, E. Oral fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil. A comparative study in patients with colorectal cancer / E. Andersen, H. Pedersen // *Acta Oncol.* – 1987. – Vol. 26, N 6. – P. 433–436.
- Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view / D. H. Lim [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2004 Jul. – Vol. 91, N 1. – P. 11–17.
- Risk of endocrine pancreatic insufficiency in patients receiving adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer / C. Gemici [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2013 May. – Vol. 107, N 2. – P. 195–199.
- Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer / J. Wydmanski [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2016 Mar. – Vol. 118, N 3. – P. 535–539.
- Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study / E. Yeoh [et al.] // *Am. J. Med.* – 1993 Oct. – Vol. 95, N 4. – P. 397–406.
- Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis / J. Classen [et al.] // *Strahlenther. Onkol.* – 1998 Nov. – Vol. 174, suppl. 3. – P. 82–84.
- Microbiota and radiation-induced bowel toxicity: lessons from inflammatory bowel disease for the radiation oncologist / M. R. Ferreira [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014 Mar. – Vol. 15, N 3. – P. e139–e147.
- Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGFI) after stereotactic body radiation therapy (SBRT) / B. M. Barney [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013 Sep. – Vol. 87, N 1. – P. 73–80.
- Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: a clinical study / J. G. Letschert [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 1990 Aug. – Vol. 18, N 4. – P. 307–320.
- The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury / A. R. Miller [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999 Mar. – Vol. 43, N 4. – P. 817–825.
- Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced

- or recurrent gynecologic malignancies / M. Kasibhatla [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006 Mar. – Vol. 65, N 2. – P. 398–403.
35. Hauer-Jensen, M. Late radiation injury of the small intestine. Clinical, pathophysiologic and radiobiologic aspects. A review / M. Hauer-Jensen // *Acta Oncol.* – 1990. – Vol. 29, N 4. – P. 401–415.
 36. Interfraction interval does not affect survival of patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy and/or hyperfractionated radiotherapy: a multivariate analysis of 1076 RTOG patients / M. Werner-Wasik [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999 May. – Vol. 44, N 2. – P. 327–331.
 37. Role of mitomycin C in the development of late bowel toxicity following chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix / E. Rakovitch [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997 Jul. – Vol. 38, N 5. – P. 979–987.
 38. Шмак, А. И. Комбинированное лечение больных раком желудка с применением интенсивных режимов предоперационной лучевой терапии / А. И. Шмак, В. Н. Суколинский // *Бюл. сибир. медицины.* – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 60–63.
 39. Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis – effects of loperamide-N-oxide / E. K. Yeoh [et al.] // *Gut.* – 1993 Apr. – Vol. 34, N 4. – P. 476–482.
 40. Survival of patients with radiation enteritis of the small and the large intestine / F. Libotte [et al.] // *Acta Chir. Belg.* – 1995. – Vol. 95, N 4, suppl. – P. 190–194.

Поступила 20.04.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF. Statistics of oncologic diseases. Minsk, RB: RNPTs OMR; 2016. 279 p. (In Russ.)
3. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi57-63. doi: 10.1093/annonc/mdt344
4. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer.* 2011 Jun;14(2):113-23. doi: 10.1007/s10120-011-0042-4
5. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Oct;14(10):1286-1312.
6. Gunderson LL, Sosin H. Andenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic looks) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982 Jan;8(1):1-11.
7. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228(4):449-61.
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep;345(10):725-30. doi: 10.1056/NEJMoa010187
9. Linares I, Tovar MI, Zurita M, Guerrero R, Expósito M, Del Moral R. Hypofractionated breast radiation: shorter scheme, lower toxicity. *Clin Breast Cancer.* 2016 Aug;16(4):262-8. doi: 10.1016/j.clbc.2015.09.012
10. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, Sun CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008 Jul;26(21):3496-502. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8634
11. Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, Corbelli J, Agostini V, Biasco G, et al. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status. *Chemother Res Pract.* 2011;2011:839742. doi: 10.1155/2011/839742
12. Bjerkeset T, Fjøsne HE. Comparison of oral fluorouracil and intravenous 5-fluorouracil in patients with advanced cancer of the stomach, colon, or rectum. *Oncology.* 1986;43(4):212-5.
13. Oba K, Morita S, Tsuburaya A, Kodera Y, Kobayashi M, Sakamoto J. Efficacy of adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines for curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials in Japan. *J Chemother.* 2006 Jun;18(3):311-7. doi: 10.1179/joc.2006.18.3.311
14. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov;357(18):1810-20. doi: 10.1056/NEJMoa072252
15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Cancer – 2nd English Edition. *Gastric Cancer.* 1998 Dec;1(1):10-24. doi: 10.1007/s101209800016
16. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE v5.0 Draft 1 [Electronic resource]. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAEv5.xlsx.
17. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar;31(5):1341-6. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C
18. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm – general principles. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Feb;4(2):86-100. doi: 10.1038/nclonc0714
19. Gladilina IA. A radiosensibilization in radiation therapy of malignant neoplasms. *Effektiv Farmakoterapiia.* 2011;(22):46-53. (In Russ.)
20. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, Tanaka Y, Ishitsuka H. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res.* 1999 Oct;5(10):2948-53.
21. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, et al. Patient preference and pharmacokinetic of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2002 Feb;38(3):349-58.
22. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Diaz-Nieto, R. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for

- resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Sep;(9):CD008415. doi: 10.1002/14651858.CD008415
23. Cao J, Qi F, Liu T. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Jun;49(6):690-704. doi: 10.3109/00365521.2014.907337
 24. Andersen E, Pedersen H. Oral fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil. A comparative study in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol.* 1987;26(6):433-6.
 25. Lim DH, Kim DY, Kang MK, Kim YI, Kang WK, Park CK, et al. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *Br J Cancer.* 2004 Jul;91(1):11-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6601896
 26. Gemici C, Sargin M, Uygur-Bayramicli O, Mayadagli A, Yaprak G, Dabak R, et al. Risk of endocrine pancreatic insufficiency in patients receiving adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer. *Radioteleggraph Oncol.* 2013 May;107(2):195-9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.04.013
 27. Wydmanski J, Polanowski P, Tukiendorf A, Maslyk B. Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol.* 2016 Mar;118(3):535-9. doi: 10.1016/j.radonc.2015.11.033
 28. Yeoh E, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Maddox A, et al. Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study. *Am J Med.* 1993 Oct;95(4):397-406.
 29. Classen J, Belka C, Paulsen F, Budach W, Hoffmann W, Bamberg M. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis. *Strahlenther Onkol.* 1998 Nov;174 Suppl 3:82-4.
 30. Ferreira MR, Muls A, Deamaley DP, Andreyev HJ. Microbiota and radiation-induced bowel toxicity: lessons from inflammatory bowel disease for the radiation oncologist. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):e139-47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70504-7
 31. Barney BM, Markovic SN, Laack NN, Miller RC, Sarkaria JN, Macdonald OK, et al. Increased bowel toxicity in patients treated with a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGFI) after stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Sep;87(1):73-80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.012
 32. Letschert JG, Lebesque JV, de Boer RW, Hart AA, Bartelink H. Dose-volume correlation in radiation-related late small-bowel complications: a clinical study. *Radiother Oncol.* 1990 Aug;18(4):307-20.
 33. Miller AR, Martenson JA, Nelson H, Schleck CD, Ilstrup DM, Gunderson LL, et al. The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Mar;43(4):817-25.
 34. Kasibhatla M, Clough RW, Montana GS, Oleson JR, Light K, Steffey BA, Jones EL. Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar;65(2):398-403. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.008
 35. Hauer-Jensen M. Late radiation injury of the small intestine. Clinical, pathophysiologic and radiobiologic aspects. A review. *Acta Oncol.* 1990;29(4):401-15.
 36. Werner-Wasik M, Scott C, Graham ML, Smith C, Byhardt RW, Roach M, et al. Interfraction interval does not affect survival of patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy and/or hyperfractionated radiotherapy: a multivariate analysis of 1076 RTOG patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 May;44(2):327-31.
 37. Rakovitch E, Fyles AW, Pintilie M, Leung PM. Role of mitomycin C in the development of late bowel toxicity following chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jul;38(5):979-87.
 38. Shmak AI, Sukolinskiy VN. The combined treatment of patients with cancer of a stomach with use of intensive regimens of preoperative radiation therapy. *Biul Sibir Meditsiny.* 2005;4(1):60-3. (In Russ.)
 39. Yeoh EK, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Chatterton BE. Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis – effects of loperamide-N-oxide. *Gut.* 1993 Apr;34(4):476-82.
 40. Libotte F, Autier P, Delmelle M, Gozy M, Pector JC, Van Houtte P, et al. Survival of patients with radiation enteritis of the small and the large intestine. *Acta Chir Belg.* 1995;95(4 Suppl):190-4.

Submitted 20.04.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Котов А.А. – заведующий онкологическим отделением гепатопанкреатобилиарной патологии, отдел абдоминальной онкопатологии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Information about authors:

Kotau A.A. – head of the oncology department of hepatopancreatobiliary pathology, abdominal oncopathology division, N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной, Минский район, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, отдел абдоминальной онкопатологии, онкологическое отделение гепатопанкреатобилиарной патологии. E-mail: akotov.omr.by@mail.ru – Котов Анатолий Анатольевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk district, agrogorodok Lesnoy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, abdominal oncopathology division, oncology department of hepatopancreatobiliary pathology. E-mail: akotov.omr.by@mail.ru – Anatoly A. Kotau.

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

БОНДАРЕНКО В.М., ПИМАНОВ С.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 73-81.

REPRODUCIBILITY OF ULTRASOUND METHODS OF DETERMINING VISCERAL ADIPOSE TISSUE AMOUNT

BONDARENKO V.M., PIMANOV S.I.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):73-81.

Резюме.

Цель исследования заключалась в оценке воспроизводимости определения ультразвуковых показателей содержания висцеральной жировой ткани различных локализаций.

Материал и методы. Оценка воспроизводимости ультразвуковых методов определения количества жировой ткани выполнена у 47 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. При этом сопоставимость результатов измерений показателей висцеральной жировой ткани одного и того же исследователя оценивалась у 24 человек, а согласованность заключений различных исследователей с разным опытом работы по ультразвуковой диагностике – у 23 человек. Ультразвуковое исследование выполнялось на аппаратах «ProSound Alpha 7» (фирма «Hitachi-Aloka Medical, Ltd.», Япония), «Aplio 500» (фирма «Toshiba», Япония), «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США) с конвексным датчиком 3,5 МГц.

Воспроизводимость результатов измерений ультразвуковых показателей жировой ткани, выполненных повторно одним и последовательно двумя исследователями, оценивали двумя методами. Один из методов основывался на расчете значений показателя каппа, а второй выполнялся с использованием метода статистического анализа Бленда-Альтмана.

Результаты. Проведенная оценка воспроизводимости результатов определения количества жировой ткани, выполненного одним и двумя исследователями, показала их хорошую согласованность.

Заключение. Ультразвуковые методики измерения висцеральной жировой ткани позволяют получить хорошо воспроизводимые результаты. Достоверная диагностика висцерального ожирения создает предпосылки для определения факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, влияющих на прогноз жизни пациента.

Ключевые слова: висцеральная жировая ткань, ультразвуковое исследование, воспроизводимость.

Abstract.

Objectives. To assess the reproducibility of determining ultrasound indices of visceral adipose tissue amount of various localization.

Material and methods. The reproducibility evaluation of visceral adipose tissue amount ultrasound determination methods was performed in 47 patients aged from 18 to 60 years. The results comparability of visceral adipose tissue measurements performed by one and the same researcher was estimated in 24 patients and consistency of the conclusions of several other researchers with different operational experience – in 23 people. The ultrasound study was conducted on the following devices: «ProSound Alpha 7» (Hitachi-Aloka Medical, Ltd., Japan), «Aplio 500» (Toshiba, Japan), «Logiq E9» (GE Healthcare, USA) equipped with a 3,5-MHz convection sensor.

The reproducibility of visceral adipose tissue ultrasound indices measurement results, performed repeatedly by one and two researchers in succession, was evaluated by two methods. One of the methods was based on kappa index calculating, and the second one was performed using the Bland-Altman statistical analysis method.

Results. The reproducibility evaluation of the results of visceral adipose tissue amount ultrasound determination, performed by one and two researchers showed their good consistency.

Conclusions. Thus, ultrasound methods of visceral adipose tissue amount determination allow to obtain highly reproducible results. A reliable diagnosis of visceral obesity creates prerequisites for determining cardiovascular complication development risk factors affecting the prognosis of the patient's life.

Key words: visceral adipose tissue, ultrasound investigation, reproducibility.

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота случаев ожирения резко возросла в течение последних десятилетий. Ожирение является одним из факторов сокращения ожидаемой продолжительности жизни из-за многочисленных коморбидных заболеваний. Избыточная масса тела значительно увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта, жировой болезни печени, деменции, обструктивного апноэ во сне и некоторых видов рака [1].

Основной фенотипической характеристикой ожирения является увеличение массы жировой ткани. Количество жировой ткани и ее распределение в организме человека оказывают влияние на развитие патологических состояний. Варианты распределения жировой ткани зависят от многих факторов, включая пол, возраст, генетические характеристики, особенности питания, уровень физической активности, гормональный фон и использование лекарственных средств [2]. Накопление висцеральной жировой ткани (ВЖТ) приводит к увеличению количества жирных кислот, что может определять развитие резистентности к инсулину [3].

Установлено, что жировая ткань не однородна, а ее региональные депо имеют различные биологические функции. Более того, отдельные локализации жировой ткани более значительно ассоциированы с физиологическими и патологическими процессами, чем общая масса жировой ткани. Дисфункция жировой ткани и эктопическое накопление жира могут быть важными факторами, определяющими индивидуальный риск развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующих ожирению [2].

Для определения количества жировой ткани нередко используются антропометрические методы измерения, которые могут косвенно отражать содержание ВЖТ. Однако многие исследования показали, что отсутствует корреляция между антропометрическими измерениями и

содержанием ВЖТ для некоторых возрастных групп пациентов и уровней индексов массы тела. Кроме того, антропометрические методы измерения не позволяют разграничивать ВЖТ и подкожную жировую ткань [3].

Методы визуализации считаются одними из самых точных подходов для количественного определения жировой ткани. В частности, магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) позволяют оценить количество жира в скелетных мышцах, других тканях и внутренних органах для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний [4].

КТ является наиболее точным и воспроизводимым методом оценки содержания жировой ткани в брюшной полости, но дорогостоящим и трудоемким. Кроме того, при выполнении КТ пациенты подвергаются воздействию ионизирующего излучения. В связи с этими ограничениями были разработаны различные альтернативные методы оценки распределения жира, в том числе его внутрибрюшного отложения. МРТ является надежным методом определения жировой ткани, но более дорогим, чем КТ. Альтернативным методом оценки содержания ВЖТ может быть ультразвуковое исследование (УЗИ) [3].

Ранее нами было показано наличие достоверной корреляции между ультразвуковыми методами измерения количества жировой ткани различных локализаций с эталонным методом диагностики – КТ [5, 6].

В медицинских исследованиях часто возникает необходимость сравнить два аналогичных метода измерений или новый метод с традиционно используемым для того, чтобы определить, являются ли эти два метода взаимозаменяемыми и может ли новый метод заменить существующий [7].

Доказательством валидности любой методики является хорошая воспроизводимость, однако ее изучение при ультразвуковом определении содержания жировой ткани различных локализаций до сих пор не проводилось.

Цель исследования заключалась в оценке воспроизводимости определения ультразвуковых показателей содержания ВЖТ различных локализаций.

Материал и методы

Оценка воспроизводимости ультразвуковых методов определения количества жировой ткани выполнена у 47 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. При этом воспроизводимость результатов повторных измерений показателей висцеральной жировой ткани одним и тем же исследователем оценивалась у 24 человек, а согласованность заключений при последовательной оценке количества ВЖТ двумя исследователями с разным опытом работы по УЗИ – у 23 человек.

Условием включения пациентов в исследование было отсутствие у них злокачественных новообразований, а также заболеваний, которые могли бы существенно повлиять на изменение массы тела. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

УЗИ выполнялось на аппаратах «ProSound Alpha 7» (фирма «Hitachi-Aloka Medical, Ltd.», Япония), «Aplio 500» (фирма «Toshiba», Япония), «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США) с конвексным датчиком 3,5 МГц.

Величина внутрибрюшной висцеральной жировой (ВЖ) ткани оценивалась четырьмя методами: ВЖ-1 – как расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты, ВЖ-2 – как расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и задней стенкой аорты, ВЖ-3 – как расстояние между внутренней поверхности прямой мышцы живота до селезеночной вены; ВЖ-4 – как расстояние между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней поверхностью позвонка. Околопочечную жировую ткань измеряли с использованием четырех вариантов. Выполняли определение толщины жировой ткани, состоящей из пара- и перинефральной жировой клетчатки (ППНЖ), толщины жирового слоя задней правой стенки почки (ЗПЖ), толщины перинефральной жировой ткани (ПНЖ) и площади нижней части околопочечной (периренальной) жировой ткани (ПНОПЖ). Исследовали также толщину эпикардальной (ЭКЖ) и перикардальной жировой ткани (ПКЖ). Используемые методики описаны нами ранее [5, 6].

Сопоставимость результатов измерений ультразвуковых показателей жировой ткани, выполненных одним и двумя исследователями, оценивали двумя методами. Один из них основывался на расчете значений показателя каппа с 95% доверительным интервалом программой MedCalc, версия 17.2 «MedCalc Software» (Belgium). Сила согласия оценивалась как очень хорошая при значении каппа от 0,81 до 1,00; как хорошая – при значении каппа от 0,61 до 0,80; как средняя – при значении каппа от 0,41 до 0,60; как посредственная – при значении каппа от 0,21 до 0,40 и как плохая – при значении каппа менее 0,20 [8]. Кроме того, оценка согласованности результатов ультразвуковых измерений, выполненных одним и двумя исследователями, проводилась с использованием метода статистического анализа Бленда-Альтмана, принцип которого заключается в вычислении средней величины разности для каждой пары измерений, характеризующей систематическое расхождение, и стандартного отклонения разности (95% пределов согласия), оценивающего степень разброса результатов (1,96 SD). При этом чем меньше диапазон между этими двумя пределами, тем лучше согласие. Ожидается, что 95% пределы включают 95% различий между двумя методами измерений [7, 9]. Расчет показателей выполнен с помощью программы Statistica 10,0 «StatSoft Inc., Okla» (USA).

Результаты и обсуждение

Проведенная оценка согласованности результатов определения количества жировой ткани, выполненного одним исследователем, представлена в таблице 1. Очень хорошую воспроизводимость по показателю каппа имели измерения толщины подкожной, преперитонеальной жировой ткани, внутрибрюшной ВЖТ, измеренной до задней стенки аорты и площади нижней части околопочечной жировой ткани. Все остальные ультразвуковые показатели измерялись одним и тем же исследователем с хорошей воспроизводимостью.

Оценка повторяемости измерений количества жировой ткани, выполненных одним исследователем, которая осуществлялась методом Бленда-Альтмана, также показала их хорошую согласованность (табл. 2). Следует учесть, что средняя разность характеризует систематическое расхождение, а стандартное отклонение — степень разброса результатов. Полученные результаты показали, что величина стандартного откло-

нения разностей парных измерений невелика по сравнению с самими значениями ультразвуковых показателей.

Значения показателя каппа, отражающие согласованность результатов УЗИ, полученные двумя исследователями, продемонстрировали их хорошую воспроизводимость (табл. 3). Среднее различие между парными измерениями количества жировой ткани, выполненными двумя исследователями, рассчитанное методом Бленда-Альтмана, свидетельствует о хорошей воспроизводимости методик (табл. 4).

Показатели согласованности ультразвуковых измерений, выполненных специалистом с большим опытом работы, более значимы, чем у менее опытного врача. Тем не менее, проведенное исследование показало, что методики по определению количества жировой ткани хорошо

воспроизводимы и могут использоваться в клинической практике.

Результаты нашего исследования согласуются с данными, представленными другими авторами. R.P. Stolk и соавт. [10] установили, что ультразвуковой метод оценки количества внутрибрюшного жировой ткани является надежным и воспроизводимым способом диагностики внутрибрюшного ожирения. В другом исследовании [11] было показано, что уровень опыта исследователя может влиять на надежность заключения. Эта тенденция была исправлена после интерактивного обучения, что подтверждает необходимость правильного обучения исследователей.

Несмотря на то, что более удобными для выполнения и хорошо воспроизводимыми являются методики измерения подкожного и преперитонеального жира, для прогнозирования сер-

Таблица 1 – Показатель каппа для сравнения результатов измерений, выполненных одним исследователем

Ультразвуковой показатель	n	Результаты первого измерения М±σ	Результаты второго измерения М±σ	Значение каппа с 95% ДИ	Стандартное отклонение
S min	24	11,31±5,33 мм	11,28±5,19 мм	0,846 (0,757-0,936)	0,045
P max	24	14,54±6,07 мм	14,93±5,82 мм	0,838 (0,772-0,805)	0,034
S max	24	20,63±11,01 мм	21,14±11,64 мм	0,864 (0,815-0,913)	0,025
P min	24	7,97±8,26 мм	8,36±8,73 мм	0,819 (0,744-0,893)	0,038
ПЖ	24	17,03±6,30 мм	17,87±7,89 мм	0,825 (0,758-0,892)	0,034
ВЖ-1	24	70,01±35,25 мм	70,38±33,02 мм	0,776 (0,701-0,851)	0,038
ВЖ-2	24	82,81±37,36 мм	83,82±38,13 мм	0,805 (0,739-0,841)	0,033
ВЖ-3	24	54,68±18,81 мм	55,79±20,58 мм	0,675 (0,744-0,890)	0,069
ВЖ-4	24	71,38±26,34 мм	71,67±27,08 мм	0,742 (0,657-0,827)	0,043
ЗПЖ	24	9,76±5,32 мм	9,33±4,83 мм	0,722 (0,623-0,821)	0,051
ППНЖ справа	24	36,79±13,21 мм	35,20±11,65 мм	0,632 (0,507-0,756)	0,064
ППНЖ слева	24	26,18±10,13 мм	27,59±9,98 мм	0,686 (0,589-0,782)	0,049
ПНОПЖ справа	24	24,60±17,52 см ²	24,24±18,15 см ²	0,818 (0,661-0,97)	0,080
ПНОПЖ слева	24	28,56±28,13 см ²	27,34±25,72 см ²	0,823 (0,768-0,879)	0,028
ПНЖ	24	7,18±3,82 мм	7,05±3,82 мм	0,692 (0,557-0,827)	0,069
ЭКЖ	24	3,87±2,42 мм	3,83±2,17 мм	0,627 (0,495-0,759)	0,067
ПКЖ	24	4,42±3,22 мм	4,77±2,63 мм	0,681 (0,566-0,797)	0,059

Примечание: n – количество обследованных; ДИ – доверительный интервал; S_{min} – минимальная толщина подкожной жировой ткани; P max – максимальная толщина преперитонеальной жировой ткани; S_{max} – максимальная толщина подкожной жировой ткани; P_{min} – минимальная толщина преперитонеальной жировой ткани; ПЖ – подкожная жировая ткань; ВЖ-1 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты; ВЖ-2 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и задней стенкой аорты; ВЖ-3 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцы живота до селезеночной вены; ВЖ-4 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до поясничного позвонка L₄; ЗПЖ – толщина жирового слоя задней правой стенки почки; ППНЖ – толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ПНЖ – толщина перинефральной жировой ткани; ЭКЖ – толщина эпикардиальной жировой ткани; ПКЖ – толщина перикардиальной жировой ткани.

Таблица 2 – Оценка воспроизводимости ультразвуковых измерений висцеральной жировой ткани, выполненных одним исследователем методом Бленда-Альтмана

Ультразвуковой показатель	n	Ошибка стандартной выборки с 95% ДИ	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	Нижний предел согласия	-95% ДИ	95% ДИ	Верхний предел согласия	-95% ДИ	95% ДИ
S min	24	-0,033 (-0,401-0,334)	0,870	0,178	-1,739	-2,375	-1,102	1,672	1,036	2,308
P max	24	0,387 (-0,015-0,790)	0,952	0,194	-1,479	-2,176	-0,783	2,254	1,558	2,951
S max	24	0,508 (-0,313-1,360)	2,017	0,412	-3,444	-4,919	-1,969	4,461	2,986	5,936
P min	24	0,392 (0,089-0,695)	0,717	0,146	-1,015	-1,539	-0,490	1,798	1,273	2,323
ПЖ	24	0,842 (-0,124-1,807)	2,286	0,467	-3,639	-5,311	-1,967	5,322	3,650	6,994
ВЖ-1	24	0,367 (-3,669-4,403)	9,558	1,951	-18,367	-25,358	-11,377	19,101	12,110	26,091
ВЖ-2	24	1,008 (-1,673-3,690)	6,351	1,300	-11,439	-16,083	-6,794	13,455	8,811	18,100
ВЖ-3	24	1,113 (-1,420-3,645)	5,997	1,224	-10,642	-15,029	-6,256	12,867	8,481	17,254
ВЖ-4	24	0,292 (-2,549-3,133)	6,728	1,373	-12,895	-17,816	-7,974	13,478	8,558	18,399
ЗПЖ	24	-0,425 (-1,683-0,833)	2,980	0,608	-6,265	-8,144	-4,086	5,415	3,236	7,594
ПНПЖ справа	24	-1,588 (-3,508-0,333)	4,548	0,928	-10,502	-13,829	-7,176	7,327	4,001	10,654
ПНПЖ слева	24	1,413 (-0,435-3,260)	4,374	0,893	-7,161	-10,360	-3,962	9,986	6,787	13,185
ПНОПЖ справа	24	0,359 (-1,834-1,117)	3,495	0,713	-7,209	-9,765	-4,653	6,491	3,935	9,047
ПНОПЖ слева	24	-1,218 (-3,310-0,873)	4,953	1,011	-10,925	-14,548	-7,303	8,489	4,867	12,111
ПНЖ	24	-0,123 (-0,672-0,427)	1,301	0,266	-2,674	-3,625	-1,722	2,428	1,476	3,379
ЭКЖ	24	0,040 (-0,540-0,430)	1,113	0,227	-2,221	-3,035	-1,407	2,141	1,327	2,955
ПКЖ	24	0,346 (-0,118-0,810)	1,100	0,224	-1,808	-2,612	-1,004	2,500	1,696	3,304

Примечание: n – количество обследованных; ДИ – доверительный интервал; S_{min} – минимальная толщина подкожной жировой ткани; P_{max} – максимальная толщина преперитонеальной жировой ткани; ПЖ – подкожная жировая ткань; S_{max} – максимальная толщина подкожной жировой ткани; P_{min} – минимальная толщина преперитонеальной жировой ткани; ПЖ – подкожная жировая ткань; ВЖ-1 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцей живота и передней стенкой аорты; ВЖ-2 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцей живота и задней стенкой аорты; ВЖ-3 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцей живота до селезеночной вены; ВЖ-4 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до поясничного позвонка L₄; ЗПЖ – толщина жирового слоя задней правой стенки почки; ПНПЖ – толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ПНЖ – толщина перинефральной жировой ткани; ЭКЖ – толщина эпикардальной жировой ткани; ПКЖ – толщина перикардальной жировой ткани.

Таблица 3 – Показатель каппа для сравнения результатов измерений, выполненных двумя исследователями

Ультразвуковой показатель	n	Результаты измерений первого исследователя M±σ	Результаты измерений второго исследователя M±σ	Значение каппа с 95% ДИ	Стандартное отклонение
S min	23	10,88±4,27 мм	11,16±4,24 мм	0,743 (0,628-0,859)	0,059
P max	23	15,71±8,05 мм	15,47±7,46 мм	0,710 (0,619-0,800)	0,046
S max	23	18,03±8,32 мм	18,20±9,05 мм	0,746 (0,617-0,876)	0,066
P min	23	5,44±3,52 мм	5,70±3,72 мм	0,767 (0,676-0,857)	0,046
ПЖ	23	15,27±6,28 мм	16,49±7,71 мм	0,719 (0,563-0,847)	0,080
ВЖ-1	23	58,04±23,35 мм	57,33±25,00 мм	0,786 (0,705-0,866)	0,041
ВЖ-2	23	72,51±26,07 мм	72,17±24,40 мм	0,720 (0,603-0,836)	0,059
ВЖ-3	23	57,73±16,28 мм	55,89±17,60 мм	0,649 (0,505-0,793)	0,073
ВЖ-4	23	80,41±27,65 мм	78,07±27,71 мм	0,737 (0,654-0,819)	0,042
ЗПЖ	23	11,04±6,20 мм	10,92±5,17 мм	0,687 (0,565-0,809)	0,062
ППНЖ справа	23	27,67±8,03 мм	26,10±8,12 мм	0,601 (0,440-0,762)	0,082
ППНЖ слева	23	34,03±11,64 мм	32,42±11,35 мм	0,619 (0,421-0,816)	0,101
ПНОПЖ справа	23	23,13±16,47 см ²	21,82±15,19 см ²	0,705 (0,602-0,807)	0,052
ПНОПЖ слева	23	19,27±12,31 см ²	20,05±13,24 см ²	0,726 (0,638-0,813)	0,045
ПНЖ	23	5,34±3,79 мм	5,91±4,00 мм	0,626 (0,512-0,741)	0,058
ЭКЖ	23	2,56±1,54 мм	2,98±1,47 мм	0,610 (0,485-0,735)	0,063
ПКЖ	23	3,43±2,56 мм	3,40±2,20 мм	0,606 (0,452-0,761)	0,079

Примечание: n – количество обследованных; ДИ – доверительный интервал; S_{min} – минимальная толщина подкожной жировой ткани; P_{max} – максимальная толщина преперитонеальной жировой ткани; S max – максимальная толщина подкожной жировой ткани; P_{min} – минимальная толщина преперитонеальной жировой ткани; ПЖ – подкожная жировая ткань; ВЖ-1 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и передней стенкой аорты; ВЖ-2 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и задней стенкой аорты; ВЖ-3 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцы живота до селезеночной вены; ВЖ-4 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до поясничного позвонка L₄; ЗПЖ – толщина жирового слоя задней правой стенки почки; ППНЖ – толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ПНЖ – толщина перинефральной жировой ткани; ЭКЖ – толщина эпикардиальной жировой ткани; ПКЖ – толщина перикардиальной жировой ткани.

дечно-сосудистого риска более важным является измерение ВЖТ.

В предыдущих исследованиях было показано, что толщина ЭЖТ, измеренной в диастолу при эхокардиографии, ассоциирована с повышенной массой левого желудочка, метаболическим синдромом, эндотелиальной дисфункцией, наличием и тяжестью ишемической болезни сердца, а ЭЖТ, измеренная во время систолы, связана с резистентностью к инсулину. Установлено, что толщина ЭЖТ 9,5 мм у мужчин и 7,5 мм у женщин является предиктором метаболического синдрома, а толщина ЭЖТ ≥ 5,0 мм в диастолу, обнаруженная во время эхокардиографического исследования, может выявлять лиц с высокой вероятностью присутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий [12].

Жировая ткань, окружающая почки, находится в забрюшинном пространстве. Нижняя часть периренальной жировой ткани содержит наибольшее количество жира из того, который окружает почки. По этой причине количество ПНОПЖ отражает выраженность висцерального ожирения. Предполагают, что имеются общие пути эмбриогенеза паранефрального и внутрибрюшного жира, которые в младенчестве были коричневой жировой тканью. С возрастом количество коричневых адипоцитов уменьшается, и их заменяют белые адипоциты, которые резервируют энергию. У взрослых имеется небольшое количество коричневых адипоцитов в паранефральном жире. В настоящее время имеются доказательства того, что увеличение количества ВЖТ может быть причиной развития

Таблица 4 – Оценка воспроизводимости ультразвуковых измерений висцеральной жировой ткани, выполненных двумя исследователями методом Бленда-Альтмана

Ультразвуковой показатель	n	Ошибка стандартной выборки с 95% ДИ	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	Нижний предел согласия	- 95% ДИ	95% ДИ	Верхний предел согласия	- 95% ДИ	95% ДИ
S min	23	0,278 (-0,322-0,879)	1,389	0,290	-2,444	-3,484	-1,404	3,001	1,960	4,041
P max	23	-0,240 (-1,291-0,810)	2,430	0,507	-5,003	-6,823	-3,183	4,522	2,702	6,342
S max	23	0,170 (-1,157-1,497)	3,069	0,640	-5,845	-8,144	-3,547	6,184	3,886	8,483
P min	23	0,252 (-0,113-0,618)	0,845	0,176	-1,404	-2,038	-0,771	1,909	1,276	2,542
ПЖ	23	1,222 (-0,669-3,112)	4,371	0,911	-7,346	-10,620	-4,072	9,789	6,515	13,064
ВЖ-1	23	-0,713 (-4,808-3,382)	9,382	1,975	-19,275	-26,369	-12,182	17,849	10,756	24,942
ВЖ-2	23	-0,343 (-4,828-4,141)	10,370	2,162	-20,669	-28,436	-12,902	19,982	12,215	27,749
ВЖ-3	23	-1,848 (-5,165-1,469)	7,670	1,599	-16,882	-22,626	-11,137	13,186	7,441	18,931
ВЖ-4	23	-2,339 (-5,643-0,964)	7,640	1,593	-17,313	-23,036	-11,591	12,635	6,913	18,357
ЗПЖ	23	-0,122 (-1,069-0,825)	2,189	0,457	-4,413	-6,053	-2,773	4,170	2,530	5,810
ПНПЖ справа	23	-1,613 (-4,490-1,264)	6,653	1,387	-14,652	-19,635	-9,670	11,426	6,443	16,409
ПНПЖ слева	23	-1,570 (-3,715-0,576)	4,962	1,035	-11,295	-15,011	-7,578	8,155	4,439	11,872
ПНОПЖ справа	23	0,780 (-1,125-2,684)	4,405	0,918	-7,854	-11,153	-4,554	9,413	6,114	12,712
ПНОПЖ слева	23	-1,315 (-4,215-1,585)	6,706	1,398	-14,460	-19,483	-9,437	11,829	6,806	16,852
ПНЖ	23	0,574 (-0,031-1,179)	1,399	0,292	-2,168	-3,215	-1,120	3,316	2,268	4,363
ЭКЖ	23	0,426 (0,224-0,627)	0,466	0,100	-0,487	-0,836	-0,138	1,339	1,000	1,687
ПКЖ	23	0,026 (-0,301-0,249)	0,635	0,132	-1,271	-1,747	-0,795	1,219	0,743	1,694

Примечание: n – количество обследованных; ДИ – доверительный интервал; S_{min} – минимальная толщина подкожной жировой ткани; P_{max} – максимальная толщина преперитонеальной жировой ткани; ПЖ – подкожная жировая ткань; S_{max} – максимальная толщина подкожной жировой ткани; P_{min} – минимальная толщина преперитонеальной жировой ткани; ПНЖ – передняя стенка аорты; ВЖ-1 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и задней стенкой аорты; ВЖ-2 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани между внутренней поверхностью прямой мышцы живота и задней стенкой аорты; ВЖ-3 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до поясничного позвонка L₄; ЗПЖ – толщина жирового слоя задней до селезеночной вены; ВЖ-4 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ПНЖ – правая стенка почки; ППНЖ – толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани; ПНЖ – толщина перинефральной жировой ткани; ЭКЖ – толщина эпикардиальной жировой ткани; ПКЖ – толщина перикардиальной жировой ткани.

метаболического синдрома. В сравнении с подкожно-жировой клетчаткой ВЖТ содержит больше β -адренорецепторов, особенно β_3 -рецепторов. Таким образом, висцеральные жировые клетки более чувствительны к липолитическим эффектам катехоламинов и более устойчивы к антилиполитическим эффектам инсулина. Это приводит к увеличению количества свободных жирных кислот, снижению их окисления и способствует эктопическому отложению жира в мышцах и печени, которое усугубляет инсулинорезистентность за счет снижения периферического потребления глюкозы. Кроме того, висцеральные адипоциты выделяют много цитокинов и вазоактивных пептидов, в том числе ингибитора ангиотензина-II, ингибитора активатора плазминогена-I, и т.д., которые имеют прямое воздействие на сосуды и увеличивают сердечно-сосудистый риск. Имеются результаты исследования, свидетельствующие о том, что количество ПНОПЖ коррелирует с содержанием в плазме крови инсулина, глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, мочевой кислоты, С-реактивного белка, а также с уровнем артериального давления [13].

Недавно установлено, что жировая ткань является эндокринным органом [2]. Белый жир, который содержит адипоциты, преадипоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты и лейкоциты, активно участвует в гормональной и воспалительной системах. Жировая ткань продуцирует адипокины, такие как лептин, адипонектин, висфатин, апелин, васпин, гепсидин, хемерин, оментин. Различные жировые депо в организме выполняют отличающиеся функции, секретируя разные серии адипокинов [14]. Адипоциты секретируют ряд воспалительных цитокинов, в том числе фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и интерлейкин-18. и моноцитарный хемоаттрактант протеин-1, а также белок активатор плазминогена [14, 15]. Интерлейкин-6, как известно, секретируется в большем количестве в адипоцитах ВЖТ, чем в адипоцитах подкожной жировой ткани и положительно коррелирует с показателями инсулинорезистентности [15].

Заключение

Ультразвуковые методики измерения висцеральной жировой ткани позволяют получить хорошо воспроизводимые результаты. Достоверная диагностика висцерального ожирения создает предпосылки для определения факторов риска

развития сердечно-сосудистых осложнений, влияющих на прогноз жизни пациента.

Литература

1. Blüher, M. Adipose tissue dysfunction in obesity / M. Blüher // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2009 Jun. – Vol. 117, N 6. – P. 241–250.
2. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification / W. Shen [et al.] // *Obes. Res*. – 2003 Jan. – Vol. 11, N 1. – P. 5–16.
3. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata / D. Berker [et al.] // *Diagn. Interv. Radiol*. – 2010 Jun. – Vol. 16, N 2. – P. 99–105.
4. Lee, S. Y. Assessment methods in human body composition / S. Y. Lee, D. Gallagher // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2008 Sep. – Vol. 11, N 5. – P. 566–572.
5. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования / В. М. Бондаренко [и др.] // *Вестн. ВГМУ*. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 31–38.
6. Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии / С. И. Пиманов [и др.] // *Ультразвуковая и функционал. диагностика*. – 2016. – № 4. – С. 59–72.
7. Myles, P. S. Using the Bland-Altman method to measure agreement with repeated measures / P. S. Myles, J. Cui // *Br. J. Anaesth*. – 2007 Sep. – Vol. 99, N 3. – P. 309–311.
8. Cohen, J. A coefficient of agreement for nominal scales / J. Cohen // *Educ. Psychol. Meas.* – 1960 Apr. – Vol. 20, N 1. – P. 37–46.
9. Bland, J. M. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement / J. M. Bland, D. G. Altman // *Lancet*. – 1986 Feb. – Vol. 1, N 8476. – P. 307–310.
10. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue / R. P. Stolk [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. – 2001 Sep. – Vol. 25, N 9. – P. 1346–1351.
11. Intra- and interobserver reliability of gray scale/dynamic range evaluation of ultrasonography using a standardized phantom / S. Lee [et al.] // *Ultrasonography*. – 2014 Apr. – Vol. 33, N 2. – P. 91–97.
12. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? / M. R. Nelson [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2011 Mar. – Vol. 24, N 3. – P. 339–345.
13. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome / W. Gong [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 339–345.
14. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article / S. E. Wozniak [et al.] // *Dig. Dis. Sci*. – 2009 Sep. – Vol. 54, N 9. – P. 1847–1856.
15. Patel, P. Body fat distribution and insulin resistance / P. Patel, N. Abate // *Nutrients*. – 2013 Jun. – Vol. 5, N 6. – P. 2019–2027.

Поступила 16.02.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Jun;117(6):241-50. doi: 10.1055/s-0029-1192044
2. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res*. 2003 Jan;11(1):5-16. doi: 10.1038/oby.2003.3
3. Berker D, Koparal S, Işık S, Paşaoğlu L, Aydin Y, Erol K, et al. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. *Diagn Interv Radiol*. 2010 Jun;16(2):99-105. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.2749-09.1
4. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Sep;11(5):566-72. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830b5f23.
5. Bondarenko VM, Marchuk VP, Pimanov SI, Mikhaylova NA, Makarenko EV. Correlation of content of visceral fatty tissue according to a computer tomography with anthropometric indicators and results of ultrasonography. *Vestn VGMU*. 2013;12(1):31-8. (In Russ.)
6. Pimanov SI, Bondarenko VM, Marchuk VP, Mikhaylova NA, Sapego AL, Makarenko EV. Assessment of results of measurement of amount of visceral fatty tissue at ultrasonography and a computer tomography. *Ul'trazvukovaya Funktsional Diagnostika*. 2016;(4):59-72. (In Russ.)
7. Myles PS, Cui J. Using the Bland-Altman method to measure agreement with repeated measures. *Br J Anaesth*. 2007 Sep;99(3):309-11. doi: 10.1093/bja/aem214
8. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960 Apr;20(1):37-46.
9. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 Feb;1(8476):307-10.
10. Stolk RP, Wink O, Zelissen PM, Meijer R, van Gils AP, Grobbee DE. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Sep;25(9):1346-51. doi: 10.1038/sj.ijo.0801734
11. Lee S, Choi J-I, Park MY, Yeo DM, Byun JY, Jung SE, et al. Intra- and interobserver reliability of gray scale/dynamic range evaluation of ultrasonography using a standardized phantom. *Ultrasonography*. 2014 Apr;33(2):91-7. doi: 10.14366/usg.13021
12. Nelson MR, Mookadam F, Thota V, Emani U, Al Harthi M, Lester SJ, et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Mar;24(3):339-45. doi: 10.1016/j.echo.2010.11.008
13. Gong W, Ren H, Tong H, Shen X, Luo J, Chen S, et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 1:339-45.
14. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009 Sep;54(9):1847-56. doi: 10.1007/s10620-008-0585-3
15. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients*. 2013 Jun;5(6):2019-27. doi: 10.3390/nu5062019

Submitted 16.02.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Бондаренко В.М. – старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, аспирант кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Bondarenko V.M. – senior teacher of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, postgraduate of the Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pimanov S.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК. E-mail: bondarenko_v@tut.by – Бондаренко Владимир Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: bondarenko_v@tut.by – Vladimir M. Bondarenko.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОРТИЗОЛА, КАЛИЯ И IGE-АНТИТЕЛ У ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

КАРПУК И.Ю.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 82-90.

THE CLINICAL IMPORTANCE OF DETERMINING CORTISOL, POTASSIUM AND IGE-ANTIBODIES IN PATIENTS WITH INTOLERANCE TO DENTAL MATERIALS

KARPUK I.Y.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):82-90.

Резюме.

Цель – изучение взаимосвязи непереносимости стоматологических материалов (НСМ) с уровнем кортизола, калия в ротовой жидкости (РЖ) и наличием IgE-антител к металлам в крови.

Материал и методы. Проведено обследование 36 пациентов, обратившихся с жалобами на НСМ. У них определяли IgE-антитела к металлам в крови, входящим в состав зубных сплавов, уровни кортизола и калия в РЖ. С использованием шкалы психологического стресса PSM-25 изучали интегральный показатель психической напряженности (ППН), а с применением методики «ТиД» (тревожность и депрессия) производили оценку состояния тревожности и депрессии у пациентов, а также оценку клинических симптомов НСМ при физикальном обследовании.

Результаты. Установлено, что у всех пациентов с НСМ уровень кортизола и калия в РЖ был повышен. У пациентов с объективными клиническими симптомами НСМ ($n=18$) и наличием IgE-антител к металлам в крови через 1 месяц после удаления ортопедических конструкций происходило снижение уровня кортизола (до удаления – $6,52 \pm 3,21$ нг/мл после удаления – $3,61 \pm 2,53$ нг/мл) и калия (до удаления – $88,52 [72,8; 95,3]$ мг/дл после удаления – $52,4 [40,1; 66,3]$ мг/дл) в РЖ ($p<0,05$), что позволило выделить аллергический тип НСМ.

Установлено, что у пациентов с жалобами на НСМ, но без объективных клинических симптомов ($n=18$), через 1 месяц после удаления ортопедических конструкций исходно повышенный уровень кортизола и калия не снижался ($p<0,05$), а их уровни сильно коррелировали с показателем психической напряженности (уровнем стресса) (кортизол – $R_{\text{Spearman}}=0,88$; $p<0,05$; калий – $R_{\text{Spearman}}=0,79$; $p<0,05$), что позволяет выделить психосоматический тип НСМ.

Закключение. Исследование уровня кортизола и калия в РЖ – удобный и информативный метод для диагностики аллергии и эндогенного гиперкортицизма у пациентов с НСМ.

Ключевые слова: гиперчувствительность, стресс, IgE-антитела, кортизол, калий, ротовая жидкость, стоматологические материалы.

Abstract.

Objectives. To determine the levels of cortisol and potassium in the oral fluid (OF) of patients with intolerance to dental materials (IDM).

Material and methods. A survey of 36 patients who complained of IDM was carried out. IgE-antibodies to metals in the blood, the levels of cortisol and potassium in the OF were determined in them. Using the Psychological Stress Scale PSM-25, the integral index of mental tension (IMT) was studied, and by means of the “TD” technique (anxiety and depression) an assessment of the state of anxiety and depression in patients was performed. The evaluation of clinical

symptoms of IDM was made on physical examination.

Results. It was established that in all patients with IDM the level of cortisol and potassium in the OF was increased. In patients with objective clinical symptoms of IDM ($n=18$) and the presence of IgE-antibodies to metals in the blood in 1 month after the removal of orthopedic constructions, there was a decrease in the level of cortisol (before the removal – $6,52 \pm 3,21$ ng / ml, after the removal – $3,61 \pm 2,53$ ng / ml) and potassium (before the removal – $88,52$ [72,8, 95,3] mg / dl, after the removal – $52,4$ [40,1, 66,3] mg / dl) in the OF ($p<0,05$), which made it possible to distinguish the allergic type of IDM.

It was found that in patients with IDM complaints, but without objective clinical symptoms ($n=18$) in 1 month after the removal of orthopedic constructions the initially elevated cortisol and potassium levels did not decrease ($p<0,05$), and their levels strongly correlated with the index of mental stress (the level of stress) (cortisol – $R_{\text{Spearman}}=0,88$; $p<0,05$; potassium – $R_{\text{Spearman}}=0,79$; $p<0,05$), which allows us to identify the psychosomatic type of IDM.

Conclusions. The study of the level of cortisol and potassium in the OF is a convenient and informative method for diagnosing allergies and endogenous hypercorticism in patients with IDM.

Key words: hypersensitivity, stress, IgE-antibodies, cortisol, potassium, oral fluid, dental materials.

Жалобы пациентов с побочными реакциями на компоненты дентальных сплавов отличаются разнообразием. Часто пациенты описывают ощущения, не относящиеся к полости рта: желудочно-кишечный дискомфорт, вялость, повышенную утомляемость, головные боли, боли в суставах [1]. Зачастую пациенты с жалобами на непереносимость стоматологических материалов (НСМ) не имеют каких бы то ни было объективных симптомов заболевания (гингивит, стоматит в области протезов и др.) [1].

Синдром горящего рта (СГР) является одной из жалоб, наиболее часто упоминаемых пациентами с НСМ. При синдроме горящего рта пациенты предъявляют жалобы на ощущение жжения в области слизистой оболочки полости рта (СОПР) при отсутствии каких-либо иных объективных симптомов. Согласно МКБ-10, синонимами синдрома горящего рта являются стоматодиния, глоссодиния, оролингвальные идиопатические боли и оролингвальная парестезия. Этиология СГР до конца не изучена по причине сложных клинических симптомов, однако предполагается, что СГР имеет многокомпонентную этиологию и включает взаимодействия между иммунологическими и нейрофизиологическими механизмами, а также психологическими факторами [2].

В большинстве случаев симптомы НСМ возникают после проведения лечения зубов или зубопротезирования [3]. Существуют данные об иммунологической этиологии НСМ. У некоторых пациентов, в ходе аллерготестирования, выявляется сенсibilизация к компонентам стоматологических материалов (КСМ), используемых в зубопротезировании, что дает основания предположить их этиологическую роль в патогенезе

реакций непереносимости КСМ [4]. Существуют данные о возможности появления симптоматики синдрома горящего рта при приеме лекарственных средств [4, 5].

Недостатки технологического процесса изготовления зубных протезов (плохая полировка, наличие участков пайки/сварки и др.) могут способствовать длительному поддержанию привкуса металла в полости рта [5].

Ряд авторов также полагает, что такие субъективные симптомы, как синдром горящего рта, парестезии и т.п., являются следствием нервнопсихических расстройств или проявлениями депрессий [6].

Кортизол – это ведущий глюкокортикоид, секретируемый корой надпочечников, имеющий много функций и эффектов, наиболее важными из которых являются регуляция метаболизма углеводов, липидов и белков, предотвращение воспаления (в том числе аллергического) и поддержание гомеостаза во время эмоционального и физического стресса. Кортизол действует как антагонист инсулина. Этот гормон также называется гормоном стресса и является индикатором данного состояния [4]. Повышенные уровни этого гормона отмечались у пациентов с депрессией, синдромом горящего рта, атипичной лицевой болью [5] и пациентов, испытывавших стресс в связи со стоматологическими процедурами [7].

Nakagawa et al. не сообщили о каких-либо значимых изменениях уровня кортизола в ротовой жидкости (РЖ) у пациентов с СГР и здоровых людей [8]. С другой стороны, Kim et al. сравнили уровни кортизола в РЖ у пациентов с СГР и здоровых людей и пришли к выводу, что уровни кортизола в РЖ были выше у пациентов с СГР по сравнению со здоровыми людьми [9].

Выброс ионов калия (K^+) из лейкоцитов крови под влиянием аллергена используются для специфической диагностики лекарственной аллергии [10]. Мы предложили простой и доступный способ диагностики аллергии по оценке выброса ионов калия из лейкоцитов слизистой оболочки полости рта (СОПР) в ротовую жидкость (РЖ). Нами установлен факт достоверного снижения уровня калия в ротовой жидкости пациентов с гиперчувствительностью к КСМ после удаления причинных ортопедических конструкций и повышения уровня калия в РЖ после проведения провокационных проб с 0,01% раствором солей металлов [11]. Кроме того, имеются указания на наличие взаимосвязи психоэмоционального состояния пациентов с уровнями калия и кортизола [12].

Таким образом, новые исследования в этой области представляются актуальными.

Поэтому целью работы было изучение взаимосвязи непереносимости стоматологических материалов с уровнем кортизола, калия в ротовой жидкости и наличием IgE-антител к металлам в крови.

Материал и методы

Обследовано 36 пациентов, обратившихся в клинику кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии и кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» с жалобами на НСМ. Медиана возраста пациентов данной группы составила 53,4 [33; 69] года, из них 5 мужчин и 31 женщина.

Контрольную группу составили 17 пациентов (2 мужчин и 15 женщин) в возрасте 56 лет [45; 67] без жалоб на НСМ, сопоставимые по полу, возрасту, типу конструкций и количеству

зубопротезных единиц, согласившиеся пройти обследование перед плановой заменой ортопедических конструкций.

Критерии невключения в исследование: курение, боль или заболевания слизистой полости рта, лечение онкологических заболеваний, анемии, диабета и синдрома Шегрена в анамнезе, использование лекарств, вызывающих ксеростомию, либо лекарств, делавших слизистую более восприимчивой к кандидам, таких как кортикостероиды, антибиотики, антидиуретики и антигистаминные в течение последних 3 месяцев, а также невозможность сотрудничать.

В ходе клинического обследования пациенты с жалобами на НСМ были разделены на 2 группы:

1 группа (n=18) – пациенты с наличием объективных клинических симптомов НСМ: гингивит, стоматит и/или хейлит, локализованные в области протезов. Медиана возраста пациентов данной группы составила 53,4 [33; 69] года, из них 2 мужчин и 16 женщин;

2 группа (n=18) – пациенты без объективных клинических симптомов НСМ, только с жалобами на НСМ. Медиана возраста пациентов данной группы составила 55 [46; 65] лет, из них 3 мужчин и 15 женщин;

3 группа (n=17) – контрольная.

Различий по полу, возрасту и типу ортопедических конструкций между пациентами 1-3 групп не было. Разновидности ортопедических конструкций представлены в таблице 1.

У обследуемых пациентов с жалобами на НСМ период от момента установки ортопедических конструкций до появления симптомов их непереносимости варьировал от нескольких дней до 5 лет.

Материалом для исследования являлась РЖ, гепаринизированная кровь и сыворотка крови пациентов.

Таблица – 1 Характеристика ортопедических конструкций у исследуемых пациентов

Вид ортопедической конструкции	1 группа (n=18)	2 группа (n=18)	3 группа (n=17)
Штампованно-паянные с TiN напылением	8 (44,4%)	10 (55,5%)	7 (41,2%)
Штампованно-паянные без TiN напыления	4 (22,2%)	3 (16,6%)	3 (17,6%)
Цельнолитые с TiN напылением	3 (16,6%)	1 (5,5%)	4 (16%)
Цельнолитые без TiN напыления	1 (5,5%)	2 (11,1%)	1 (5,8%)
Металлокерамический протез	0	1 (5,5%)	1 (5,8%)
Бюгельный протез	2 (11,1%)	1 (5,5%)	1 (5,8%)

Методика забора РЖ

Обследование полости рта проводилось в стоматологическом кресле при адекватном освещении. Пациентам запрещалось есть, пить и чистить зубы за 90 минут до начала сбора РЖ. Образцы РЖ собирались с 10 до 11 утра.

Для сбора образцов нестимулированной РЖ у пациентов с НСМ и здоровых людей использовалась техника, при которой испытуемые не пользовались ничем для стимулирования тока слюны и собирали 1-1,5 мл РЖ в пробирки в течение 2-5 минут. Образцы сразу же отправлялись в лабораторию, где хранились в жидком азоте до использования.

Для определения уровней кортизола в РЖ замороженные образцы сначала оттаивали при комнатной температуре, затем центрифугировали при 7000 об/мин в течение 20 минут.

Далее шприцем (5 мл) забирали надосадочную часть РЖ и фильтровали в стерильную пробирку через нитроцеллюлозные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм.

Количественное определение уровня кортизола в РЖ проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ДС-Стероид-Кортизол» (ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», Российская Федерация, кат. номер № ЕН-151).

Определение ионов калия в РЖ

Содержание калия в пробах определяли на пламенном фотометре с использованием калиевого светофильтра в режиме максимальной чувствительности.

Проводили внутрилабораторный контроль качества детекции ионов калия в этом режиме работы прибора в соответствии с ISO 15189.

Настройку пламенно-фотометрического анализатора проводили перед каждым измерением.

Определение IgE-антител к металлам в сыворотке крови

Для выявления IgE-антител к ионам металлов мы использовали стандартную иммуноферментную тест-систему фирмы EUROIMMUN (Германия).

В качестве аллергенов были использованы аллергодиски с Ni-HSA, Cr-HSA, Co-HSA (HSA-человеческий сывороточный альбумин).

Концентрацию IgE в исследуемых образцах определяли, внося полученные значения оптиче-

ской плотности в калибровочный график. Уровни антител определяли согласно инструкции.

Шкала психологического стресса PSM-25

Пациентам предлагался ряд утверждений, характеризующих психическое состояние за последнюю неделю с помощью 8-балльной шкалы. Подсчитывалась сумма всех ответов – интегральный показатель психической напряженности (ППН). Вопрос 14 оценивается в обратном порядке. Чем больше ППН, тем выше уровень психологического стресса [13].

Методика «ТиД» (тревожность и депрессия). Оценку состояния тревожности и депрессии, обусловленного неуравновешенностью нервных процессов, проводили с использованием методики «ТиД» [14]. Методика позволяет выявить состояние тревожности и депрессии, а также хорошее психическое состояние; кроме того, некоторых пациентов оказывается невозможным отнести к перечисленным категориям, так как у них выявляются промежуточные значения, говорящие о неопределенности данных.

Вопросник состоит из 20 пунктов, на каждый из которых пациент отвечает по схеме:

- указанных в вопросе состояний никогда не было – 5 баллов;
- встречаются очень редко – 4 балла;
- бывают временами – 3 балла;
- бывают часто – 2 балла;
- почти постоянно или всегда – 1 балл.

После перекодировки в соответствии с табличными значениями подсчитывают алгебраическую сумму диагностических коэффициентов для каждой шкалы отдельно. Алгебраическая сумма коэффициентов, большая +1,28, свидетельствует о хорошем психическом состоянии. Сумма, меньшая -1,28, говорит о выраженной психической напряженности, тревожности, депрессии. Промежуточные значения (от -1,28 до +1,28) говорят о неопределенности данных. Пограничные значения характеризуются коэффициентами в пределах от -5,6 до -1,28.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программы STATISTICA 10.0. Для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку применялся непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для анализа различий в двух зависимых группах по количественному признаку применялся критерий Вилкоксона. Для определения меры связи двух количественных параме-

тров использовали анализ ранговой корреляции Spearman (непараметрический) с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень психологического стресса у пациентов при HCM.

Измерение стрессовых ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях представлено в таблице 2.

При оценке психологического статуса пациентов были выявлены различия по всем показателям между здоровыми лиц и пациентами 2 группы ($p < 0,05$). По сравнению с пациентами 1 группы разница была недостоверна по таким параметрам, как «ППН ≥ 155 баллов» и «Тревожность и депрессия». Так, ППН ≥ 155 баллов встречался у 1 (5,9%) пациента контрольной группы и у 2 (11,1%) пациентов 1 группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 14 (77,8%) опрошенных пациентов 2 группы ППН был больше 155 баллов, что свидетельствует о высоком уровне стресса, о состоянии дезадаптации и психического дискомфорта, необходимости применения широкого спектра средств и методов для снижения нервно-психической напряженности, психологической разгрузки, изменения стиля мышления и жизни. Кроме того, у 13 (72,2%) пациентов 2 группы чаще встречались тревожность и депрессия и реже (5,6%) – хорошее психическое состояние.

Однако пациенты 1 группы по сравнению с пациентами 2 группы достоверно чаще имели хорошее психическое состояние и достоверно реже – тревожность и депрессию.

Таким образом, психологическое тестирование выявило ряд особенностей со стороны высшей нервной деятельности у пациентов с жалобами на HCM, таких как меньшая частота встречаемости устойчивых типов высшей нервной деятельности. По результатам тестирования методикой «ТиД» у пациентов контрольной группы, достоверно чаще встречается хорошее психическое состояние и достоверно реже – тревожность и депрессия, а также имеется более низкий показатель психической напряженности.

Определение IgE-антител в сыворотке крови

IgE-антитела к Ni-HSA в 1 группе выявлены у 14 (77,7%) пациентов в ИФА, а также у 2 (11,1%) пациентов 2 группы. При обследовании сывороток крови пациентов контрольной группы IgE-антитела к Ni-HSA были выявлены у 1 (5,9%) пациента (табл. 3).

IgE-антитела к Cr-HSA в 1 группе обнаружены у 12 (66,6%) пациентов; во 2 группе – у 2 (11,1%) пациентов. В контрольной группе обнаружены IgE-антитела к Cr-HSA методом ИФА у 1 (5,9 %) пациента.

Методом ИФА IgE-антитела к Co-HSA в 1 группе выявлены у 10 (52,6%) пациентов, а также у 1 (5,6%) пациента 2 группы. В контрольной группе IgE-антитела к Co-HSA выявлены не были. IgE-антитела к металлам выявлялись достоверно чаще у пациентов 1 группы, что указывало на то, что причиной возникновения HCM у них являлась гиперчувствительность.

Определение кортизола в РЖ

Как показано в таблице 4, до снятия орто-

Таблица 2 – Психологическая характеристика исследуемых пациентов

Группы	Показатель психической напряженности			Показатели психического состояния «ТиД»		
	ППН ≤ 100 баллов n (%)	ППН от 100 до 154 баллов n (%)	ППН ≥ 155 баллов n (%)	Хорошее психическое состояние n (%)	Неопределенные данные n (%)	Тревожность и депрессия n (%)
1 группа (n=18)	7 (38,9%)*	9 (50%)*	2 (11,1%)	10 (55,6%)+	6 (33,3%)*	2 (11,1%)+
2 группа (n=18)	2 (11,1%)*+	2 (11,1%)*+	14 (77,8%)*+	1 (5,6%)*+	4 (22,2%)*+	13 (72,2%)*+
3 группа (n=17)	13 (76,5%)	3 (17,6%)	1 (5,9%)	14 (82,3%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)

Примечание: * – отличие между группами с $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; + – отличие между 1 группой с $p < 0,05$ по сравнению со 2 группой.

Таблица 3 – Частота наличия IgE-антител к металлам у пациентов

Группы пациентов	Ni-HSA n (%)	Cr-HSA n (%)	Co-HSA n (%)
1 группа (n=18)	14 (77,7%) *+	12 (66,6%) *+	9 (50%) *+
2 группа (n=18)	2 (11,1%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)
3 группа (n=17)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	0

Примечание: * – отличие между группами с $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; + – отличие между 1 группой с $p < 0,05$ по сравнению со 2 группой.

Таблица 4 – Уровни кортизола (нг/мл) в РЖ пациентов до и через 1 месяц после снятия ортопедических конструкций $Me \pm std$

Группы пациентов	Уровень кортизола в РЖ до снятия	Уровень кортизола в РЖ через 1 месяц после снятия
Группа 1 (n=18)	6,52±3,21*	3,61±2,53×*+
Группа 2 (n=18)	7,23±2,98*	6,47±3,56*
Группа 3 (n=17)	3,89±2,47	4,11±3,06

Примечание: × – отличие внутри группы с $p < 0,05$ до и после снятия ортопедических конструкций; * – отличие между группами с $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; + – отличие между 1 группой с $p < 0,05$ по сравнению со 2 группой.

педических конструкций у пациентов 1 и 2 групп был выявлен более высокий уровень кортизола в РЖ по сравнению с пациентами контрольной группы. Через 1 месяц после снятия ортопедических конструкций в 1 группе уровень кортизола снижался, в отличие от 2-й группы (табл. 4).

Обращает на себя внимание тот факт, что через 1 месяц после снятия ортопедических конструкций в 1 группе пациентов уровень кортизола в РЖ был снижен по сравнению с таковым у пациентов 2 группы. По нашему мнению, повышение уровня кортизола у пациентов 1 группы было связано с наличием аллергии на КСМ, что подтверждается частотой обнаружения IgE-антител. У пациентов 2 группы уровень кортизола достоверно не изменялся после удаления причинных конструкций, что указывает на отсутствие взаимосвязи между зубопротезными конструкциями и уровнем кортизола в РЖ.

Анализ корреляции между уровнем кортизола и наличием IgE-антител к металлам в 1 группе пациентов (с Ni-HSA – $R_{\text{Spearman}} = 0,75$; $p < 0,05$), с Co-HSA – $R_{\text{Spearman}} = 0,63$; $p < 0,05$ и с Cr-HSA – $R_{\text{Spearman}} = 0,41$; $p < 0,05$) указывает на то, что причина повышения уровня кортизола у этих пациентов – аллергия на КСМ. У пациентов без аллергии, но с жалобами на НСМ (2 группа), через 1 месяц после удаления ортопедических конструкций снижения исходно повышенного уровня кортизола не происходит (до снятия – $7,23 \pm 2,98$ нг/

мл, после – $6,47 \pm 3,56$ нг/мл), при этом уровень кортизола сильно коррелирует с показателем психической напряженности (уровнем стресса) ($R_{\text{Spearman}} = 0,88$; $p < 0,05$).

Определение уровня ионов калия в РЖ

У пациентов 1 группы показатели среднего уровня K^+ в РЖ до снятия причинных ортопедических конструкций составил $78,52 [70,8; 82,3]$ мг/дл, а спустя 1 месяц после снятия – $52,4 [40,1; 66,3]$ мг/дл (табл. 5). Следовательно, устранение индуктора аллергии снижало уровень K^+ в РЖ.

В 1 группе пациентов установлена корреляция между уровнем калия и наличием IgE-антител к металлам: с Ni-HSA – $R_{\text{Spearman}} = 0,81$; $p < 0,05$, с Co-HSA – $R_{\text{Spearman}} = 0,72$; $p < 0,05$ и с Cr-HSA – $R_{\text{Spearman}} = 0,64$; $p < 0,05$.

Уровень K^+ в РЖ у пациентов 2 группы до снятия ортопедических конструкций составил $79,4 [69,3; 87,9]$ мг/дл, а спустя 1 месяц после снятия – $76,4 [67,5; 82,7]$ мг/дл (табл. 5). Исходный уровень K^+ в этой группе был повышен, по сравнению с уровнем K^+ после снятия протезов. Повидимому, это связано с повышенным уровнем кортизола и ППН у этих пациентов. У пациентов 2 группы установлена корреляция между уровнем калия и кортизола – $R_{\text{Spearman}} = 0,77$; $p < 0,05$.

Уровень K^+ в РЖ у пациентов контрольной группы до снятия ортопедических конструкций составил $61,4 [49,4; 68,5]$ мг/дл, а спустя 1 месяц

Таблица 5 – Показатели среднего уровня K^+ (мг/дл) в ротовой жидкости у пациентов до и после снятия причинных ортопедических конструкций Me [25%;75%])

Группы пациентов	Уровень кортизола в РЖ до снятия	Уровень кортизола в РЖ через 1 месяц после снятия
Группа 1 (n=18)	88,52 [72,8; 95,3]	52,4 [40,1; 66,3]×*+
Группа 2 (n=18)	79,4 [69,3;87,9]*	76,4 [67,5;82,7]*
Группа 3 (n=17)	61,4 [49,4;68,5]	55,2 [45,9; 62,3]

Примечание: ×– отличие внутри группы с $p<0,05$ до и после снятия ортопедических конструкций; * – отличие между группами с $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой; + – отличие между 1 группой с $p<0,05$ по сравнению со 2 группой.

после снятия – 55,2 [45,9;62,3] мг/дл.

Исходя из полученных данных, можно судить о том, что тест выброса ионов калия в РЖ позволяет объективно оценивать сенсibilизацию и влияние зубопротезных материалов на местную реактивность СОПР.

По изменению выброса ионов калия из лейкоцитов РЖ до и после снятия причинных конструкций можно сделать выводы об участии лейкоцитов в патогенезе HCM. У пациентов с HCM предположительно аллергического происхождения отмечается снижение выброса ионов калия из лейкоцитов через месяц после снятия протезов по сравнению с исходным уровнем.

Заключение

1. У всех пациентов с HCM уровень кортизола и калия в РЖ был повышен. У пациентов с объективными клиническими симптомами HCM (n=18) и наличием IgE-антител к металлам из зубопротезных сплавов в крови через 1 месяц после удаления ортопедических конструкций происходит снижение уровня кортизола (до удаления – 6,52±3,21 нг/мл; после удаления – 3,61±2,53 нг/мл) и калия (до удаления – 88,52 [72,8; 95,3] мг/дл после удаления – 52,4 [40,1; 66,3] мг/дл) в РЖ ($p<0,05$).

2. Снижение уровня кортизола и калия в РЖ, после удаления ортопедических конструкций, наличие IgE-антител к металлам в сыворотке крови и его с уровнем кортизола (с Ni-HSA – $R_{\text{Spearman}}=0,75$; $p<0,05$, с Co-HSA – $R_{\text{Spearman}}=0,63$; $p<0,05$ и с Cr-HSA – $R_{\text{Spearman}}=0,41$; $p<0,05$) и калия (с Ni-HSA – $R_{\text{Spearman}}=0,81$; $p<0,05$), с Co-HSA – $R_{\text{Spearman}}=0,72$; $p<0,05$ и с Cr-HSA – $R_{\text{Spearman}}=0,64$; $p<0,05$) у пациентов с объективными клиническими симптомами HCM (n=18) позволяют выделить аллергический тип HCM, что объясняет целесоо-

бразность и адекватность замены причинных ортопедических конструкций у пациентов.

3. У пациентов с жалобами на HCM, но без IgE-антител к металлам и без объективных клинических симптомов (n=18) через 1 месяц после удаления ортопедических конструкций исходно повышенный уровень кортизола (до удаления – 7,23±2,98 нг/мл, после удаления – 6,47±3,56 нг/мл) и содержание калия (до удаления – 79,4 [69,3;87,9] мг/дл; после удаления – 76,4 [67,5;82,7] мг/дл) не снижались ($p<0,05$), при этом они сильно коррелировали с показателем психической напряженности (уровнем стресса) (кортизол – $R_{\text{Spearman}}=0,88$; $p<0,05$; калий – $R_{\text{Spearman}}=0,79$; $p<0,05$), что позволяет выделить психосоматический тип HCM.

4. Жалобы пациентов с психосоматическим типом HCM часто меняются (вид, локализация, интенсивность), а после удаления ортопедических конструкций симптомы не угасают, т.е. не имеют патогенетической и клинической взаимосвязи с неблагоприятным воздействием КСМ. Поэтому данный тип HCM не относится к компетенции врача-стоматолога.

Литература

1. McGinley, E. L. Biocompatibility effects of indirect exposure of base-metal dental casting alloys to a human-derived three-dimensional oral mucosal model / E. L. McGinley, G. P. Moran, G. J. Fleming // J. Dent. – 2013 Nov. – Vol. 41, N 11. – P. 1091–1100.
2. Psychiatric disorders in burning mouth syndrome / F. T. de Souza [et al.] // J. Psychosom. Res. – 2012 Feb. – Vol. 72, N 2. – P. 142–146.
3. Woda, A. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome) / A. Woda, T. Dao, C. Gremau-Richard // J. Orofac. Pain. – 2009. – Vol. 23, N 3. – P. 202–210.
4. Dental management medically compromise patient / J. Little [et al.]. – 8th ed. – Maryland Heights, Missouri : Mosby, 2012. – 736 p.

5. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: casecontrol study / J. M. Amenábar [et al.] // Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. – 2008 Apr. – Vol. 105, N 4. – P. 460–465.
6. Jensen, J. L. Clinical implications of the dry mouth. Oral mucosal diseases / J. L. Jensen, P. Barkvoll // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1998 Apr. – Vol. 842. – P. 156–162.
7. Shah, B. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus / B. Shah, L. Ashok, G. P. Sujatha // Indian. J. Dent. Res. – 2009 Jul-Sep. – Vol. 20, N 3. – P. 88–92.
8. Nakagawa, A. Changes of salivary cortisol and chromogranin A levels in patients with burning mouth syndrome / A. Nakagawa, H. Yoshida, S. Morita // J. Osaka Den. Univer. – 2010. – Vol. 44, N 1. – P. 57–63.
9. Salivary cortisol, 17 β -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and α -amylase in patients with burning mouth syndrome / H. I. Kim [et al.] // Oral. Dis. – 2012 Sep. – Vol. 18, N 6. – P. 613–620.
10. Способ определения сенсibilизации лейкоцитов : а. с. 445690 СССР : МКИ С 12к 1/00 / Д. К. Новиков, В. И. Новикова (СССР). – № 1929991/31–16 ; заявл. 04.06.73 ; опубл. 05.10.74, Бюл. № 37. – 2 с.
11. Карпук, И. Ю. Выявление аллергии и гиперчувствительности к солям металлов путем определения уровня ионов калия в ротовой жидкости / И. Ю. Карпук, Д. К. Новиков // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2016. – № 3. – С. 21–30.
12. Цветаева, Т. В. Динамика натрия, калия, глюкозы и кортизола слюны как показателей адаптационного синдрома у металлургов / Т. В. Цветаева, А. В. Гулин // Вестн. Тамбов. ун-та. Сер. Естествен. и техн. науки. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 89–90.
13. Водопьянова, Н. Е. Психодиагностика стресса / Н. Е. Водопьянова. – СПб. : Питер, 2009. – 336 с.
14. Психологические тесты : в 2 т. / под ред. А. А. Карелина. – М. : ВЛАДОС, 2001. – Т. 1. – 312 с.

Поступила 04.05.2017 г.

Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. McGinley EL, Moran GP, Fleming GJ. Biocompatibility effects of indirect exposure of base-metal dental casting alloys to a human-derived three-dimensional oral mucosal model. J Dent. 2013 Nov;41(11):1091-100. doi: 10.1016/j.jdent.2013.08.010
2. de Souza FT, Teixeira AL, Amaral TM, dos Santos TP, Abreu MH, Silva TA, et al. Psychiatric disorders in burning mouth syndrome. J Psychosom Res. 2012 Feb;72(2):142-6. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.11.008
3. Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). J Orolfac Pain. 2009 Summer;23(3):202-10.
4. Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. Dental manengment medically compromise patient. 8th ed. Maryland Heights, Missouri: Mosby; 2012. 736 p.
5. Amenábar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhüller F, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: casecontrol study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Apr;105(4):460-5. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.10.002
6. Jensen JL, Barkvoll P. Clinical implications of the dry mouth. Oral mucosal diseases. Ann N Y Acad Sci. 1998 Apr;842:156-62.
7. Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. Indian J Dent Res. 2009 Jul-Sep;20(3):288-92. doi: 10.4103/0970-9290.57361
8. Nakagawa A, Yoshida H, Morita S. Changes of salivary cortisol and chromogranin A levels in patients with burning mouth syndrome. J Osaka Den Univer. 2010;44(1):57-63. doi: 10.18905/jodu.44.1_57
9. Kim HI, Kim YY, Chang JY, Ko JY, Kho HS. Salivary cortisol, 17 β -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and α -amylase in patients with burning mouth syndrome. Oral Dis. 2012 Sep;18(6):613-20. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01937.x.
10. Novikov DK, Novikova VI. (SSSR). Way of definition of a sensibilization of leucocytes: a s 445690 SSSR: MKI S 12k 1/00. № 1929991/31-16; zaiavl 04.06.73; opubl 05.10.74, Biul № 37. 2 p. (In Russ.)
11. Karpuk IYu, Novikov DK. Identification of allergies and hypersensitivity to salts of metals by determining the level of potassium ions in the oral fluid. Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2016;(3):21-30. (In Russ.)
12. Tsvetaeva TV, Gulín AV. Dynamics of sodium, a potassium, a glucose and a hydrocortisone of saliva as indicators of an adaptic syndrome at metallurgists. Vestn Tambov Un-ta Ser Estestven Tekhn Nauki. 2010;15(1):89-90. (In Russ.)
13. Vodop'yanova NE NE. Psychodiagnostics of stress. Saint Petersburg, RF: Piter; 2009. 336 p.
14. Karelin AA, red. Psychological tests: v 2 t. Moscow, RF: VLADOS; 2001. T 1. 312 p. (In Russ.)

Submitted 04.05.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент, докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Karpuk I.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Clinical Immunology

&Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, ул. Правды, д. 66, кв. 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 66 Pravdy str., 112. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Ivan Y. Karpuk.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕЛЯ ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАНДИДОЗА ПОЛОСТИ РТА

ДОВНАР А.Г.¹, РЖЕУССКИЙ С.Э.²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №3. – С. 91-97.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE GEL WITH CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE INTENDED FOR THE TREATMENT OF ORAL CANDIDIASIS

DOUNAR H.G.¹, RZHEUSKI S.E.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(3):91-97.

Резюме.

Одним из часто встречающихся инфекционных заболеваний в стоматологической практике является кандидоз слизистой оболочки полости рта. Наряду с использованием противогрибковых антибиотиков, для местного лечения грибковых и бактериально-грибковых поражений слизистой оболочки рта применяются антисептики. Мягкие лекарственные формы, содержащие антисептик широкого спектра действия хлоргексидина биглюконат, являются актуальными лекарственными средствами для обработки полости рта.

Целью данного исследования было получение геля на основе хлоргексидина биглюконата для местных лечебно-профилактических мероприятий при кандидозе полости рта и оценка его антимикробной активности.

Материал и методы. Для получения лекарственного средства использовали фармацевтическую субстанцию хлоргексидина биглюконат в виде 20% раствора, а также различные компоненты основ опытных серий. Противогрибковую активность оценивали методом диффузии в агар на типовой и клинических культурах *C.albicans*. В качестве лекарственных средств сравнения использовали мягкие лекарственные средства: 1% мазь клотримазола; мазь нистатина 100 000 ЕД/1 г; гель, содержащий метронидазол 10 мг/г и хлоргексидина биглюконат 0,5 мг/г; гель, содержащий холина салицилат 87,1 мг/г и цеталкония хлорид 0,1 мг/г; гель мирамистина 5 мг/г; мазь, содержащая повидон-йод, 100 мг/г.

Результаты. Были приготовлены 5 опытных серий гелей с хлоргексидином, которые оценивали по однородности и антимикробной активности. Отсутствие расслоения, изменения цвета и наилучшую антимикробную активность отмечали у серии геля на основе воды очищенной и гидроксипропилметилцеллюлозы. При исследовании гелей с различными концентрациями хлоргексидина установлено, что гель хлоргексидина 0,5% статистически более активен, чем гель хлоргексидина 0,1%, гель хлоргексидина 1% более активен, чем 0,5% гель ($p < 0,05$). 1% гель хлоргексидина на 94,6% обуславливает более высокую противогрибковую активность (подтверждается полученным коэффициентом детерминации), в сравнении с другими гелями хлоргексидина более низкой концентрации. Противогрибковая активность гелей хлоргексидина с концентрациями 1,0% и 1,5% статистически достоверно не отличается ($p > 0,05$). Заключение. Приготовленная опытная серия 1% геля с хлоргексидином по противогрибковой активности превосходит гель с мирамистином, метронидазолом и хлоргексидином, мазь нистатина и статистически значимо не отличается от активности геля, содержащего холина салицилат и цеталкония хлорид, и мази повидон-йода.

Ключевые слова: кандидоз ротовой полости, хлоргексидин, гель, антимикробная активность.

Abstract.

One of the most common infectious diseases in dental practice is oral candidiasis. Along with the use of antifungal

antibiotics, antiseptics for the local treatment of fungal and mixed bacterial-fungal lesions of the oral mucosa are applied. Semisolid dosage forms containing the broad spectrum antiseptic chlorhexidine digluconate are promising topical medications for the oral mucosa treatment.

Objectives. To develop the gel based on chlorhexidine digluconate for the local treatment and prophylactics in oral candidiasis and to evaluate its antimicrobial activity.

Material and methods. For the development of the drug the pharmaceutical substance Chlorhexidine digluconate was used as a 20% solution, as well as various components of the bases of the experimental series. Antifungal activity was assessed by agar diffusion method on the standard and clinical isolates of *C. albicans*. For comparative assessment the following semisolid drugs were used: 1% ointment of clotrimazole; ointment of nystatin 100 000 units / 1g; gel containing metronidazole 10 mg / g and chlorhexidine digluconate 0,5 mg / g; gel containing choline salicylate 87,1 mg / g and cetalkonium chloride 0,1 mg / g; gel containing miramistin 5 mg / g; ointment containing povidone-iodine, 100 mg / g.

Results. Five pilot series of chlorhexidine gels were developed and evaluated according to homogeneity and antimicrobial activity. Absence of stratification, discoloration, and the best antimicrobial activity were noted in a series of gel based on purified water and hydroxypropylmethylcellulose. While assessing antimicrobial qualities of gels with different concentrations of chlorhexidine, it has been found that the 0,5% chlorhexidine gel is statistically more active than the 0,1% chlorhexidine gel, the 1% chlorhexidine gel is more active than the 0,5% gel ($p < 0,05$). The 1% gel of chlorhexidine by 94,6% causes a higher antifungal activity (confirmed by the obtained coefficient of determination), in comparison with other chlorhexidine gels of lower concentrations. The antifungal activity of chlorhexidine gels with concentrations of 1,0% and 1,5% was not significantly different ($p > 0,05$).

Conclusions. The developed experimental series of the 1% gel with chlorhexidine exceeds in antifungal activity the gels with miramistin, metronidazole and chlorhexidine, and nystatin ointment and is not significantly different in the activity from the gel containing choline salicylate and cetalkonium chloride, and povidone-iodine ointment.

Key words: oral candidiasis, chlorhexidine, gel, antimicrobial activity.

Одним из часто встречающихся инфекционных заболеваний в стоматологической практике является кандидоз слизистой оболочки полости рта (оральный кандидоз), вызываемый условно-патогенными грибами, преимущественно рода *Candida*. По литературным данным, оральный кандидоз составляет около 17% заболеваний слизистой оболочки рта у населения старших возрастных групп [1]. В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости оральным кандидозом вследствие широкого и нерационального использования антибиотиков, после иммуносупрессивной терапии, при наличии у пациента онкологических заболеваний, эндокринной, иммунологической и другой патологии [2].

Основополагающим моментом в этиотропном лечении грибковых поражений слизистой оболочки полости рта является применение противогрибковых лекарственных средств. По данным литературы, при микроскопическом исследовании в 96% случаев, кроме грибов рода *Candida*, обнаруживают также сопутствующую микрофлору, вследствие чего оральный кандидоз протекает в виде грибково-бактериальной инфекции [3]. В связи с этим в схему местного лечения кандидоза полости рта необходимо включать антисептики, которые входят в группу смешан-

ных веществ, не только с фунгицидным, но и с противомикробным действием.

Одним из антисептиков широкого спектра действия, входящих в состав стоматологических средств, является хлоргексидина биглюконат. Данное соединение хлоргексидина является хорошо растворимым в воде и спиртах, и, следовательно, используется в жидкостях для полоскания рта, в гелях, пастах и лаках [4].

Хлоргексидин проявляет бактериостатические, бактерицидные, фунгицидные, фунгистатические свойства и некоторую активность в отношении вирусов [4]. Одним из основных преимуществ хлоргексидина, помимо антимикробного действия, является его способность связываться с субстратом и медленно высвобождаться в течение определенного времени, что носит название «субстантивности» [4-6]. Предполагается, что до 30% всего использованного количества хлоргексидина может оставаться в полости рта в течение 24 часов после 1 минуты полоскания [5]. Кроме того, в отличие от некоторых антисептиков, например повидон-йода, хлоргексидин сохраняет свою активность в присутствии биологических жидкостей – крови, гноя, слюны [7]. Он характеризуется наиболее выраженным антибактериальным эффектом *in situ* и субстантивностью, по сравнению с други-

ми антисептиками, применяемыми для обработки полости рта [4].

В современной стоматологической практике традиционно применяется аппликационный метод лечения, заключающийся в нанесении лекарственных средств на поверхность слизистой оболочки рта [8]. Для этого применяются мягкие лекарственные формы, такие как гели, мази, пасты, кремы. Они обладают пролонгированным действием, имеют простую технологию и комфортны в применении, что делает целесообразным и удобным их использование у всех пациентов и, в особенности, у лиц со съёмными ортопедическими конструкциями, повышенным рвотным рефлексом, нарушением функций нервно-мышечного аппарата челюстно-лицевой области.

Таким образом, мягкие лекарственные формы, содержащие хлоргексидин, являются актуальными антисептиками в спектре лекарственных средств для обработки полости рта.

Целью данного исследования было получение геля на основе хлоргексидина биглюконата для местных лечебно-профилактических мероприятий при кандидозе полости рта и оценка его антимикробной активности.

Материал и методы

Для получения лекарственного средства использовали фармацевтическую субстанцию хлоргексидина биглюконат в виде 20% раствора, производства Дезиндустрия ООО, Российская Федерация (регистрационное удостоверение №7663/06/11/16).

Компонентами основы опытных серий лекарственного средства являлись: макроголы с различной молекулярной массой (ГФ РБ, Т2), пропиленгликоль (ГФ РБ, Т2), кремния диоксид коллоидный безводный (ГФ РБ, Т2), глицерин (ГФ

РБ, Т2), карбомер (Ph. Eur., 9th Edition), гидроксипропилметилцеллюлоза марки Methocel K15M (ГФ РБ, Т2) и гидроксид натрия (ГФ РБ, Т2) (табл. 1).

При приготовлении гелей с карбополом (серия №1 и №3) в стеклянный стакан помещали фармацевтическую субстанцию хлоргексидина биглюконат и растворители. Затем прибавляли порошок карбопола, который растворяли при перемешивании. После полного растворения при перемешивании прибавляли сшивающий агент (гидроксид натрия). При приготовлении серии №2 в керамическую ступку помещали отмеренное количество фармацевтической субстанции хлоргексидина биглюконата, воды очищенной и макрогола 1000. Затем, порциями, при постоянном перемешивании пестиком, прибавляли кремния диоксид коллоидный до получения однородной вязкой массы. Серию №4 готовили в ступке на водяной бане. Сперва в ней при температуре 60°C расплавляли отвешенное количество макрогола 1500, прибавляли макрогол 1000 и пропиленгликоль. После охлаждения до 40°C при постоянном перемешивании пестиком прибавляли воду и субстанцию хлоргексидина биглюконата. При приготовлении серии №5 в химический стакан помещали воду и фармацевтическую субстанцию, перемешивали и прибавляли гидроксипропилметилцеллюлозу. Опытную серию периодически перемешивали, до образования однородного геля. После приготовления опытные серии лекарственного средства помещали в пластиковые тубы, которые запаивали. Размер опытных серий составлял 300 г (6 туб по 50 грамм каждой серии).

Изучали внешний вид опытных серий лекарственного средства, контролировали отсутствие расслаивания.

Исследование антимикробной активности проводили методом диффузии в агар [9].

Таблица 1 – Состав основ для получения опытных гелей с хлоргексидином

Компоненты основы	Основа 1	Основа 2	Основа 3	Основа 4	Основа 5
Макрогол 400	+	+		+	
Макрогол 1500				+	
Гидроксид натрия	+		+		
Пропиленгликоль	+			+	
Карбомер	+		+		
Кремния диоксид коллоидный		+			
Вода очищенная	+	+	+	+	+
Глицерин			+		
Гидроксипропилметилцеллюлоза					+

В качестве тест-культур использовали штаммы американской коллекции типовых культур (The American Type Culture Collection - ATCC): *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231, а также клинические isolates *Candida albicans* (n=20). В качестве лекарственных средств сравнения использовали мягкие лекарственные средства: 1% мазь клотримазола (Клотримазол, производства «Борщаговский ХФЗ»); мазь нистатина 100 000 ЕД/1г (Нистатин, производства «Белмедпрепараты»); гель, содержащий метронидазол 10 мг/г и хлоргексидина диглюконат 0,5 мг/г; (метрогезол-Дент, производства «Борисовский завод медицинских препаратов») гель, содержащий холина салицилат 87,1 мг/г и цеталкония хлорид 0,1 мг/г (Холисал, производства Фармкомпания Ельфа А.О.); гель мирамистина 5 мг/г (Септомерин, Белмедпрепараты); мазь, содержащая повидон-йод, 100 мг/г (Бетадин, EGIS Pharmaceuticals PLC).

Готовили стандартные суспензии из суточных культур каждого штамма на физиологическом растворе оптической плотностью 0,5 по стандарту мутности МакФарланда для *S. aureus* (содержание около $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл) и 2,0 – для *C. albicans* (содержание около $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Для приготовления инокулюма бактериальной петлей переносили незначительное количество материала с нескольких однотипных изолированных колоний в пробирку с физиологическим раствором, доводя оптическую плотность инокулюма до соответствующего значения, которое проверяли на денситометре «Vitek 2 DensiChek IDK» (BioMérieux, США). Инокулюм использовали в течение 15 минут.

На поверхность чашки Петри с питательной средой Сабуро (18 г агара, 1 л дистиллированной воды, 10 г пептона, 40 г глюкозы) наносили полученную взвесь микроорганизмов в объеме 1-2 мл, избыток удаляли пипеткой. После подсушивания в течение 15 минут приготовленных чашек с помощью прокаленного металлического штампа в

агаре готовили лунки диаметром 5 мм на расстоянии 2 см от края чашки и на равном расстоянии друг от друга. В лунки вносили исследуемое лекарственное средство в объеме 0,1 мл, в качестве контроля использовали дистиллированную воду. Чашки инкубировали в термостате при 37°C в течение 48 часов. Противомикробную активность определяли по диаметру зоны задержки роста (ДЗР) через 24 ч и 48 ч [9].

Для проведения статистического анализа использовались программы Microsoft Excel 2007, Statistica 6,0, SPSS 20,0. Достоверность различий определялась по критерию Манна-Уитни, различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были приготовлены 5 серий геля с хлоргексидином, которые представляли собой прозрачную или белую вязкую массу без запаха (табл. 2).

При приготовлении геля с карбополом (серия 3) на стадии его растворения наблюдали образование хлопьевидного белого осадка. После настаивания в течение 2 часов и последующего прибавления сшивающего агента гель образуется, но он не является однородным.

Установлено, что серии №1, 2 при хранении при комнатной температуре в пластиковых запаянных тубах в течение 60 суток расслаивались.

Показано, что серии №4, 5 имеют однородную консистенцию, не изменяют свой внешний вид и не расслаиваются в течение 90 суток при хранении при комнатной температуре в пластиковых запаянных тубах.

Для серий №4 и №5 было проведено сравнительное исследование антимикробной активности по отношению к *Staphylococcus aureus* (рис. 1).

Установлено, что наилучшими антимикробными свойствами обладает гель хлоргексидина биглюконата на основе, состоящей из воды очищенной и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Таблица 2 – Показатели качества опытных серий гелей с хлоргексидином 1%

№	Описание	Расслоение при хранении в течение 60 дней в нормальных условиях
1	Гомогенная масса белого цвета	Расслоился
2	Гомогенная масса белого цвета	Расслоился
3	Неоднородная масса белого цвета	Нет
4	Гомогенная масса белого цвета	Нет
5	Гомогенная полупрозрачная масса	Нет

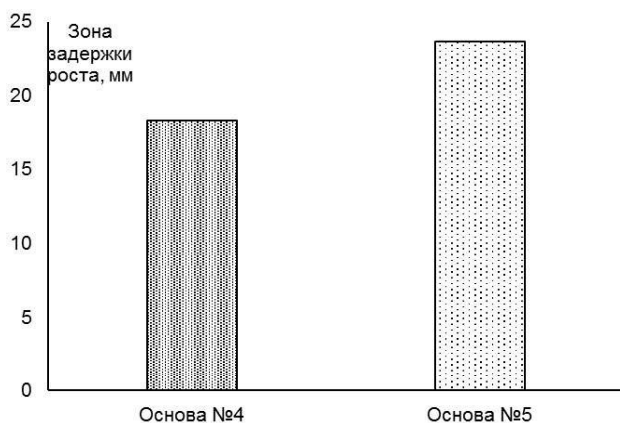


Рисунок 1 – Влияние основы на антимикробные свойства гелей с хлоргексидином.

Используя данную основу для производства геля выбрали рабочую концентрацию хлоргексидина. Для этого были приготовлены 4 серии с концентрациями 0,1%, 0,5%, 1,0%, 1,5%. Результаты изучения антимикробной активности гелей представлены на рисунке 2.

При сравнении противогрибковой активности гелей выявлено усиление противогрибкового действия с увеличением концентрации. Так, гель хлоргексидина 0,5% статистически более активен, чем гель хлоргексидина 0,1% ($D_{33P}=14,6\pm0,38$ мм, $11,1\pm0,30$ мм, $p<0,05$), гель хлоргексидина 1% более активен, чем 0,5% гель ($16,3\pm0,37$ мм, $14,6\pm0,38$ мм, $p<0,05$). 1% гель хлоргексидина на 94,6% обуславливает более высокую противогрибковую активность (подтверждается полученным коэффициентом детерминации), в сравнении с другими препаратами хлоргексидина более низкой концентрации. Противогрибковая активность гелей хлоргексидина с концентрациями 1,0% и

1,5% статистически достоверно не отличается ($16,3\pm0,37$ мм, $16,5\pm0,27$ мм, $p>0,05$).

Таким образом, для дальнейшей работы была выбрана рабочая концентрация 1,0% и основа – вода очищенная и гидроксипропилметилцеллюлоза.

Сравнительные результаты изучения противогрибковой активности геля хлоргексидина 1% и мягких лекарственных средств, присутствующих на фармацевтическом рынке республики Беларусь, представлены в таблице 3.

При изучении противогрибковой активности диаметр зон задержек роста всех мягких лекарственных форм на первые сутки (24 ч) и на вторые сутки наблюдения (48 ч) не изменялся.

Установлено, что противогрибковая активность возрастает в ряду гель с метронидазолом и хлоргексидином < гель мирамистина < хлоргексидин 0,1% < мазь нистатина < хлоргексидин 0,5% < гель содержащий холина салицилат и цеталкония хлорид < хлоргексидин 1% < гель повидон-йода < мазь клотримазола. У геля с метронидазолом и хлоргексидином отмечено практически полное отсутствие противогрибковой активности ($5,8\pm0,10$ мм), гель мирамистина минимально задерживал рост *S.albicans* ($9,1\pm0,15$ мм), тогда как наиболее эффективным противогрибковым лекарственным средством является мазь клотримазола ($25,4\pm0,64$ мм).

Показано, что гель хлоргексидина 1% ($16,3\pm0,37$ мм) обладает статистически лучшей противогрибковой активностью, чем гель с мирамистином ($9,1\pm0,15$ мм), метронидазолом и хлоргексидином ($5,8\pm0,10$ мм), мазь нистатина ($12,3\pm0,16$ мм), ($p<0,05$). Его противогриб-

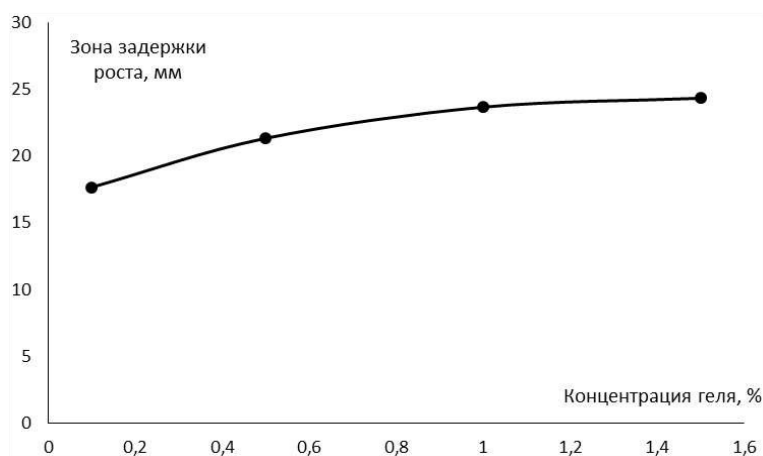


Рисунок 2 – Зависимость антимикробной активности геля с хлоргексидином от концентрации фармацевтической субстанции по отношению к *Staphylococcus aureus*.

Таблица 3 – Результаты исследования противогрибковой активности мягких лекарственных форм для лечения кандидоза

Мягкие лекарственные формы	Показатели диаметров зоны задержки роста, мм		
	Среднее по группе	Среднее квадратическое отклонение	Медиана и квартильные характеристики
Гель мирамистина (n=3)	9,10	0,15	9,0 [8,7/9,3]
Гель, содержащий холина салицилат и цеталкония хлорид (n=3)	16,09	0,31	16,3 [14,775/17,225]
Гель с метронидазолом и хлоргексидином (n=3)	5,76	0,10	5,7 [5,3/6,225]
Мазь повидон-йода (n=3)	16,31	0,29	16,5 [15,475/17,225]
Мазь клотримазола (n=3)	25,44	0,64	25 [24,3/26,3]
Мазь нистатина (n=3)	12,25	0,16	12,3 [12,0/12,7]
Гель с хлоргексидином 0,1% (n=5)	11,14	0,30	11,15 [10,075/11,925]
Гель с хлоргексидином 0,5% (n=5)	14,61	0,38	14,3 [13,3/15,3]
Гель с хлоргексидином 1% (n=5)	16,29	0,37	16 [15/17,15]

ковая активность хуже, чем мази клотримазола ($25,4 \pm 0,64$ мм, $p < 0,05$), и статистически не отличается от активности геля, содержащего холина салицилат и цеталкония хлорид ($16,09 \pm 0,31$ мм), и мази повидон-йода ($16,31 \pm 0,29$ мм), ($p > 0,05$).

Заключение

Получен гель с хлоргексидина биглюконатом на основе гидроксипропилметилцеллюлозы. Установлено, что наибольшей противогрибковой активностью обладает гель с концентрацией действующего вещества 1%.

Определено, что современные мягкие лекарственные формы противогрибковых лекарственных средств, представленные на стоматологическом рынке Республики Беларусь, обладают разной эффективностью в отношении грибов *C.albicans*. Произведенная опытная серия 1% геля с хлоргексидином по противогрибковой активности превосходит гель с мирамистином, метронидазолом и хлоргексидином, мазь нистатина и статистически значимо не отличается от активности геля, содержащего холина салицилат и цеталкония хлорид, и мази повидон-йода.

Работа выполнена в рамках проекта №М15М-041 от 04.05.2015 Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Литература

1. Борисенко, Л. Г. Особенности в распространенности болезней слизистой оболочки рта среди населения старших возрастных групп / Л. Г. Борисенко // Мед. журн. – 2005. – № 1. – С. 33–35.
2. Казеко, Л. А. Грибковая инфекция ротовой полости. Часть I / Л. А. Казеко, Л. Л. Александрова, А. Г. Довнар // Мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 21–25.
3. Шумский, А. В. Коррекция свободнорадикального окисления при лечении кандидоза полости рта / А. В. Шумский, В. А. Железняк // Клини. стоматология. – 2009. – № 3. – С. 26–29.
4. Зверьков, А. В. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков / А. В. Зверьков, А. П. Зузова // Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 279–285.
5. Ellepola, A. N. B. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review / A. N. B. Ellepola, L. P. Samaranayake // Oral. Dis. – 2001 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 11–17.
6. Antifungal and post-antifungal effects of chlorhexidine, fluconazole, chitosan and its combinations on *Candida albicans* / S. E. Calamari [et al.] // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2011 Jan. – Vol. 16, N 1. – P. e23–e28.
7. Lim, K. S. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications / K. S. Lim, P. C. A. Kam // Anaesth. Intensive Care. – 2008 Jul. – Vol. 36, N 4. – P. 502–512.
8. Доклинические исследования новых лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике / М. К. Амиркулова [и др.] // Вестн. КазНМУ. – 2013. – № 5. – С. 186–188.
9. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 3 т. Т. 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2008. – 472 с.

Поступила 02.02.2017 г.
Принята в печать 05.06.2017 г.

References

1. Borisenko LG. Features in prevalence of illnesses of a mucosa of a mouth among the population of the senior age groups. Med Zhurn. 2005;(1):33-5. (In Russ.)
2. Kazeko LA, Aleksandrova LL, Dovnar AG. Fungic infection of a mouth. Part I. Med Zhurn. 2014;(1):21-25. (In Russ.)
3. Shumskii AV, Zheleznyak VA. Correction of free radical oxidation at treatment of a candidiasis of an oral cavity. Klin Stomatologii. 2009;(3):26-9. (In Russ.)
4. Zver'kov AV, Zuzova AP. Chlorhexidine: past, present and future of one of the main antiseptics. Klin Mikrobiologii i Atimikrob Khimioterapii. 2013;15(4):279-85. (In Russ.)
5. Ellepola AN, Samaranayake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. Oral Dis. 2001 Jan;7(1):11-7.
6. Calamari SE, Bojanich MA, Barembaum SR, Berdicevski N, Azcurra AI. Antifungal and post-antifungal effects of chlorhexidine, fluconazole, chitosan and its combinations on Candida albicans. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Jan;16(1):e23-8.
7. Lim KS, Kam PC. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications. Anaesth Intensive Care. 2008 Jul;36(4):502-12.
8. Amirkulova MK, Satbaeva EM, Pichkhadze GM, Seytalieva AM. Preclinical trials of the new dosage forms applied in stomatologic practice. Vestn KazNMU. 2013;(5):186-8. (In Russ.)
9. Sheryakov AA, red. State pharmacopeia of Republic of Belarus. In 3 t. T. 2. Quality control of excipients and medicinal vegetable raw materials. Molodechno, RB: Pobeda; 2008. 472 p. (In Russ.)

Submitted 02.02.2017

Accepted 05.06.2017

Сведения об авторах:

Довнар А.Г. – аспирант 1-й кафедры терапевтической стоматологии, Белорусский государственный медицинский университет;

Ржеуский С.Э. – старший преподаватель, кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dounar H.G. – postgraduate of the Chair of Restorative Dentistry No.1, Belarusian State Medical University;

Rzheuski S.E. – senior teacher of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. E-mail: sirrr@inbox.ru – Ржеуский Сергей Эдуардович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., 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: sirrr@inbox.ru – Siarhei E. Rzeuski.

К ЮБИЛЕЮ ВЛАДИМИРА НИКОЛАЕВИЧА ШИЛЕНКА

80 лет со дня рождения



6 июня 2017 года исполнилось 80 лет со дня рождения и 57 лет врачебной, научно-педагогической и общественной деятельности заведующего кафедрой факультетской хирургии Витебского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Владимира Николаевича Шиленка.

В.Н. Шиленок родился в м. Островно Бешенковичского района Витебской области. В 1954 году поступил в Витебский государственный медицинский институт, который успешно окончил в 1960 году. Еще в студенческие годы В.Н. Шиленок проявил способности к научно-исследовательской работе. Под руководством известного ученого, заведующего кафедрой общей химии, профессора Б.А. Рашкована В.Н. Шиленок разработал новый газометрический способ определения каталазы. В течение 2 лет после окончания института В.Н.Шиленок работает хирургом в Лепельской ЦРБ.

Будучи еще студентом-субординатором, он своей целеустремленностью привлек внимание заведующего кафедрой факультетской хирургии, профессора Н.М. Янчура, выпускника Военно-медицинской академии, ученика ведущих российских советских хирургов С.П. Федорова и В.А. Оппеля. В 1962 г. профессор Н.М. Янчур приглашает своего ученика для обучения в аспирантуре. В 1965 г. В.Н.Шиленок успешно защищает кандидатскую диссертацию на тему: «Глюкокортикоидная функция надпочечников при операциях на щитовидной железе». В последующем В.Н.Шиленок работает ассистентом, доцентом кафедры факультетской хирургии, проводит актуальные научные исследования по вопросам хирургической тиреоидологии, которые завершились в 1974 г. защитой докторской диссертации на тему: «Некоторые межгормональные взаимоотношения и коррекция их нарушений при хирургическом лечении зоба» в I-ом Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова.

В результате исследования впервые было установлено, что причиной возникновения послеоперационного тиреотоксического криза является не всасывание тиреоидных гормонов из удаляемой железы, а внезапное под влиянием стресса освобождение тироксина, накопленного ранее в тканях, что приводит к гиперметаболизму, острой надпочечниковой и полиорганной недостаточности. Для профилактики и лечения послеоперационного тиреотоксического криза была разработана и внедрена эффективная методика, позволившая полностью исключить самое опасное осложнение при операциях по поводу токсического зоба.

С 1975 года по настоящее время Владимир Николаевич возглавляет кафедру факультетской хирургии ВГМУ. За эти годы проведена огромная работа по расширению клинической базы кафедры, оптимизации лечебного процесса в соответствии с современными воззрениями, усовершенствованию методики учебного процесса.

В клинике в 70-80-е гг. внедрены многие современные, в том числе новые и оригинальные операции на щитовидной железе. Экстракапсулярные вмешательства при зобе, раке щитовидной железы, в том числе с лимфодиссекцией выполнялись в республике впервые. Достижения в хирургии щитовидной железы были высоко оценены на I-ом съезде эндокринологов СССР в г.Москве.

Разработаны способы визуализации гортанного нерва и паращитовидных желез с помощью интраоперационного контрастирования. В 2000 году вместе с учеником Г.Н.Гецадзе были впервые выполнены аутотрансплантации паращитовидных желез абортника при тяжелой паратиреоидной недостаточности с полной компенсацией минерального обмена в течение 6 месяцев.

В 1976 году впервые в Беларуси В.Н. Шиленком были внедрены в клинику органосохраняющие операции при лечении язвенной болезни. В руководимой им клинике выполнена большая серия работ, в которых впервые было убедительно доказано, что после резекции желудка наступают глубокие прогрессирующие нарушения иммунного статуса, а при ваготомии эти нарушения выражены в незначительной степени и носят преходящий характер. В те же годы разработаны новые способы стимуляции кислотопродукции прозеринном; установлено, что желудочно-пищеводный рефлюкс стимулирует выделение гастрина. В связи с этим фактом разработана новая методика реконструкции пищеводно-желудочного перехода при селективной проксимальной ваготомии.

В 80-90-е годы, используя современную тактику лечения прободных язв, клиника добилась 85% радикальных операций при очень низкой летальности.

В клинике разработаны и внедрены реконструктивно-восстановительные операции на печеночных и внепеченочных желчных протоках, обратный гепатозентероанастомоз, холедоховирсунгоанастомоз при дуоденэктомиях, панкреатоеюноанастомоз при панкреатодуоденальной резекции, дренирование Вирсунгова протока при холедоховирсунгостомии через хвост поджелудочной железы, усовершенствован метод папиллотомии с разработкой методики рассечения устья Вирсунгова протока. На клиническом материале доказано преимущество восстановительных операций на большом дуоденальном соске перед билиодигистивными анастомозами. Совместно с С.И. Леоновичем разработан новый способ мобилизации поджелудочной железы при деструктивных формах панкреатита.

При тяжелых формах перитонита, в т.ч. с абдоминальным сепсисом, впервые в республике внедрен метод программированных санаций брюшной полости, разработаны критерии их завершения.

В.Н. Шиленок является автором более 350 научных работ, 10 изобретений, имеет 3 патента, более 20 рацпредложений.

Хирург высшей квалификационной категории. Свой богатый хирургический опыт Владимир Николаевич щедро передает своим многочисленным ученикам. Под его руководством аспирантами и соискателями защищено 10 кандидатских диссертаций, в клинике прошли обучение десятки клинических ординаторов, в том числе из стран Африки, Азии и Латинской Америки.

В.Н. Шиленок пристальное внимание уделяет работе студенческого научного кружка на кафедре. Ряд студенческих работ, руководимых Владимиром Николаевичем, получили высокую оценку и Дипломы Министерства образования СССР и Республики Беларусь.

Под руководством В.Н. Шиленка в 2005, 2011 и 2014 гг. изданы учебники «Хирургические болезни. Избранные разделы» и «Общая и частная хирургия», «Хирургические болезни. Часть 1», имеющие гриф Министерства образования РБ, и «Методическое пособие по хирургическим болезням» для студентов лечебного и стоматологического факультетов.

Впервые в медицинских вузах республики с 1985 г. стал использоваться в учебном процессе метод тестирования контроля знаний студентов на практических занятиях и курсовых экзаменах. С этой целью разработаны и неоднократно изданы сборники тестового контроля для студентов.

В.Н. Шиленок является опытным руководителем, пользуется заслуженным авторитетом среди хирургов, студентов, пациентов. Отличительными качествами В.Н.Шиленка являются глубокая эрудиция, и не только в вопросах медицины, доброжелательность, справедливость.

В.Н. Шиленок проводит большую общественную работу. Член правления ассоциации хирургов

Республики Беларусь, комиссии УМО вузов республики, ассоциации колопроктологов Российской Федерации, член редакционного совета журналов «Новости хирургии» и «Хирургия. Восточная Европа», почетный член ассоциации панкреатологов, делегат, участник, член оргкомитетов многих республиканских, всесоюзных, российских, европейских конференций, пленумов, съездов по эндокринологии, хирургии, колопроктологии, искусственному энтеральному питанию и др. До распада СССР был членом проблемной комиссии АМН по хирургии и членом Ученого Совета МЗ СССР. В.Н. Шиленок долгое время работал в экспертном совете ВАК Беларуси.

Награжден медалью «За працюныя заслугі», значками «Изобретатель СССР», «Отличнику здравоохранения» (СССР), памятной Пироговской медалью, Почетной медалью «За заслуги в развитии ВГМУ», неоднократно награжден Почетными грамотами Министерства здравоохранения РБ, Витебских областного и городского исполнительных комитетов, в 2002 г. награжден стипендией Президента Республики Беларусь. Выполняет обязанности зампреда Витебского филиала Республиканской ассоциации хирургов и членом правления Республиканской ассоциации хирургов.

На кафедре, руководимой Владимиром Николаевичем Шиленком, подготовлены 2 доктора и 10 кандидатов медицинских наук.

В свой юбилей Владимир Николаевич активен как творчески, так и в учебной и воспитательной деятельности.

Сотрудники университета поздравляют Владимира Николаевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и творческих успехов.

*Ректорат, сотрудники кафедры
факультетской хирургии ВГМУ*

РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «VI ВИТЕБСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ: КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»



7 апреля 2017 года на базе УО «Витебский государственный медицинский университет» состоялась Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «VI Витебские дерматологические чтения: кожные проявления системных заболеваний».

Ведущая тема конференции - патология кожи как междисциплинарная и общемедицинская проблема. Рассмотрены вопросы дерматологической симптоматики при эндокринной, гематологической, ревматологической и других видах общесоматической

патологии; коморбидных состояний и метаболических нарушений у пациентов с аутоиммунными дерматозами; патоморфологической и лабораторной диагностики системной аутоиммунной патологии с кожным синдромом; вопросы междисциплинарного взаимодействия в диагностике и лечении тяжёлых и осложнённых форм кожных заболеваний; рассмотрены случаи диагностики редко встречающейся дерматологической патологии. В рамках конференции на базе клиники ВГМУ проведён обучающий семинар для дерматологов и косметологов по актуальным вопросам косметологии. На конференции представлены доклады ведущих специалистов Республики Беларусь, России, Германии в области дерматовенерологии, патологии, эндокринологии, кардиологии, акушерства и гинекологии, косметологии, реабилитологии.

В работе конференции приняли участие врачи-дерматовенерологи, косметологи, врачи первичного медицинского звена, эндокринологи, ревматологи, аллергологи и специалисты других смежных медицинских направлений из Республики Беларусь и России.

ГРАН-ПРИ XXIII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова и Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, 13-14 апреля проводилась XXIII Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии – 2017», где с докладом на тему «Роль индуцированной NO-синтазы в механизмах нарушения тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда крыс, перенесших стресс в пренатальном периоде» на секции молодых ученых выступила преподаватель кафедры патологической физиологии нашего университета Федченко Анна Николаевна (научный руководитель – зав. кафедрой патологической физиологии Беляева Людмила Евгеньевна).

Доклад А.Н. Федченко был удостоен Гран-при, докладчику вручили медаль имени П.М. Альбицкого, основателя кафедры общей патологии в Женском медицинском институте (ныне – Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова).

ПОЗНАВАТЕЛЬНЫЙ КВЕСТ «ВЕСЕЛАЯ АНАТОМИЯ»

19 апреля на территории УО «ВГМУ» в рамках «Дней факультетов ВГМУ - 2017» прошел квест «Веселая анатомия», организованный первичной профсоюзной организацией студентов ВГМУ.

Началось мероприятие с жеребьевки, где все участники поделились на 6 команд: каждая команда получила отличительные ленточки определенного цвета.

Членами профкома студентов были организованы 6 станций, расположенных на всей территории университета, на которых участники получали задания на медицинскую тематику и тему здорового образа жизни.

Задания представляли собой различные ребусы, поиск посланий и другие испытания на сообразительность, эрудицию и скорость принятия решений. За правильный ответ участники получали картинку с изображением определенного органа и подсказку о нахождении следующей станции. После прохождения последней станции участники спешили в главный корпус университета, где их ждали изображения человека, на которого и нужно было наклеить собранные «органы». На всех станциях организаторы засекали время прохождения испытания, которое позже суммировалось, и та команда, которая прошла все испытания быстрее других, становилась победителем квеста.

Все команды быстро и успешно справились с испытаниями. Три команды-победительницы получили сладкие призы от профкома студентов ВГМУ.

И участники, и организаторы, довольные успешным проведением квеста, получили бурю новых положительных эмоций, прекрасно провели время и еще долго после окончания мероприятия делились друг с другом впечатлениями и не скрывали желания повторить опыт участия в подобных квестах в ближайшем будущем.

Квест – это реальная игра, где команда из двух и более человек на определенное время попадает в нестандартную ситуацию и пытается разрешить ее любым путем. Именно поэтому квесты удивительно совмещают в себе как интеллектуально-развивающий, так и развлекательный компоненты: позволяют поработать в команде, повысить эрудицию, испытать себя и, конечно же, просто отдохнуть с друзьями, единомышленниками и будущими коллегами.



I МЕСТО НА XXIV МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ В ХАРЬКОВЕ

Студентки 3 курса фармацевтического факультета Александра Павловец и Алина Тычина под руководством зав. кафедрой ботаники и экологии, доц. Натальи Петровны Кузнецовой заняли I место по итогам XXIV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств» в г. Харькове.

ВГМУ НА ВСЕРОССИЙСКОЙ ОЛИМПИАДЕ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ПО ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

21 апреля 2017 г. на базе Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова прошла V Всероссийская студенческая олимпиада по хирургической стоматологии с международным участием «Шаги к мастерству».

Витебский государственный медицинский университет представляли студентки 5 курса стоматологического факультета Романюк Марина и Козлова Елена.

Всего в Олимпиаде приняло участие 26 студентов-стоматологов 4-5 курсов из 13 медицинских университетов, среди которых были Белорусский, Смоленский, Кировский, Чувашский, Кабардино-Балкарский и др.



Олимпиада проходила на высоком уровне, кафедрой хирургической стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова были подготовлены два теоретических (по анатомии и лучевой диагностике челюстно-лицевой области) и два практических конкурса. В ходе выполнения заданий участникам нужно было в течение ограниченного времени поставить диагноз, а также выполнить две операции на фантоме (голова свиньи): увеличение объёма мягкотканного компонента в эстетически значимой области при помощи васкуляризованного смещенного соединительнотканного аутоотрансплантата на питающей ножке и увеличение зоны кератинизированной десны с помощью свободного слизистого аутоотрансплантата.

Оценивали результаты специалисты по хирургической стоматологии. Олимпиада проходила в напряженной, но дружественной атмосфере. По завершении мероприятия были подведены итоги. Приятно отметить, что наши студентки показали один из самых высоких уровней теоретической и практической подготовки. Елена Козлова стала призером Олимпиады в номинации «За волю к победе».

Столь высокая оценка жюри была получена во многом благодаря тщательной подготовке студенток при участии к.м.н., доцента кафедры СДВ и челюстно-лицевой хирургии Кабановой Арины Александровны и старшего преподавателя кафедры СДВ и челюстно-лицевой хирургии Гончаровой Анны Игоревны.

Уже ставшее традиционным участие студентов стоматологического факультета ВГМУ во Всероссийской студенческой олимпиаде по хирургической стоматологии с международным участием «Шаги к мастерству» позволяет не только стать частью праздника, посвященного интереснейшей стоматологической специальности. Участвуя в данном мероприятии третий раз, наши студенты дважды стали призерами среди множества стоматологических факультетов Российской Федерации и Республики Беларусь. Поздравляем победителей и готовимся к новым свершениям!

ВИЗИТ В ВГМУ ПРОФЕССОРА Ю.Ю. ЕЛИСЕЕВА В РАМКАХ АКАДЕМИЧЕСКОЙ МОБИЛЬНОСТИ



В рамках академической мобильности 26-28.04.2017 г. состоялся визит в ВГМУ представителя ФГБУО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ заведующего кафедрой общей гигиены и экологии, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного изобретателя РФ, академика РАМН Ю.Ю. Елисеева. Во время визита гостя состоялась его встреча с проректором по международным связям и работе с иностранными гражданами М.М. Савчуком и начальником отдела международных связей О.В. Матющенко, на ко-

торой обсуждались вопросы академической мобильности студентов и преподавателей и перспективы дальнейшего сотрудничества между университетами.

Профессор Ю.Ю. Елисеев прочитал лекции по эколого-гигиеническим проблемам и рациональности на 2 курсе лечебного факультета, вызвавшие огромный интерес у студентов. Сотрудники кафедры общей гигиены и экологии обменялись опытом работы по преподаванию вопросов гигиены и прослушали лекцию о школе гигиенистов Саратовского медуниверситета.

Во время экскурсионной программы, организованной отделом международных связей университета, гость ознакомился с достопримечательностями города, посетил музей Марка Шагала и усадьбу Ильи Репина. В настоящее время готовится ответный визит наших сотрудников в Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЙ СЕМИНАР С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ДОЛГОЛЕТИЕ И ЗДОРОВЬЕ – АКЦЕНТЫ НА ОСТЕОАРТРИТ И ОСТЕОПОРОЗ»

26 мая 2017 года в конференц-зале морфологического корпуса Витебского государственного медицинского университета состоялся Республиканский телемедицинский семинар с международным участием «Долголетие и здоровье – акценты на остеоартрит и остеопороз», на котором присутствовали сотрудники клинических кафедр, слушатели ФПК и ПК, студенты Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, а также врачи учреждений здравоохранения города Витебска.

В семинаре приняли участие все белорусские медицинские университеты. Были заслушаны доклады с последними данными о распространенности указанных патологий среди населения, влиянии их на течение других заболеваний, с информацией о проблемах, инновациях и достижениях в диагностике и лечении от ведущих специалистов данной области. Семинар проходил в виде телемоста.

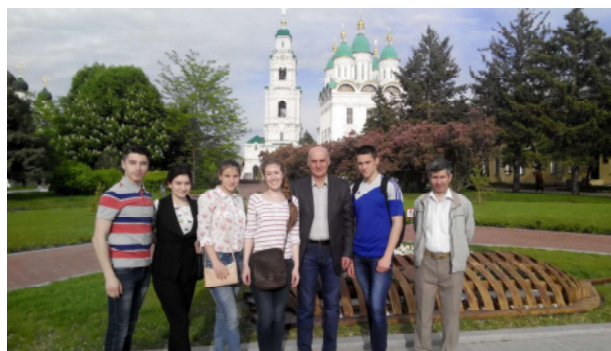


I МЕЖДУНАРОДНАЯ ОЛИМПИАДА ПО АНАТОМИИ НА АНГЛИЙСКОМ И ФРАНЦУЗСКОМ ЯЗЫКАХ

11-13 мая 2017 года в Астраханском государственном медицинском университете проходила I международная олимпиада по анатомии на английском и французском языках, организованная по инициативе ректора АГМУ, профессора Х.М. Галимзянова. В олимпиаде принимали участие команды из России, Казахстана, Луганска. Беларусь представляла команда ВГМУ, состоявшая из 5 студентов лечебного факультета (Герашенко М.С., Перепелица В.А. – 1 курс; Иванькова А.Г., Петров И.С., Черненко В.П. – 2 курс), приглашенная в рамках реализации договора о сотрудничестве между университетами. Среди участников были команды, состоявшие исключительно из иностранных студентов, для которых английский и французский являются родными языками.

Олимпиада включала несколько этапов решения тестов, клинико-ориентированных ситуационных задач, нахождения структур в анатомических препаратах, а также оригинальный конкурс «Анатомия в искусстве». Студенты ВГМУ показали высокий уровень знания анатомии, специального и разговорного английского, что позволило им занять 1 общекомандное место и 1 место в номинации «Практические навыки». Несмотря на то, что местные студенты знали свои препараты, наши студенты не ошибались в нахождении анатомических образований, так как имеют возможность постоянно изучать анатомию на натуральных препаратах. А студентка Иванькова А.Г. стала победителем в номинации «Решение клинико-ориентированных ситуационных задач». Последнее явилось результатом того, что студенты ВГМУ уже в течение 25 лет на всех этапах изучения анатомии постоянно разбирают подобные задачи. Несмотря на то, что эта олимпиада 1-я, коллектив, возглавляемый профессором Л.А. Удочкиной, организовал и провел ее на высоком уровне, соответствующем заявленному статусу. Благодаря ректорам ВГМУ и АГМУ, профессорам А.Т. Щастному и Х.М. Галимзянову, расширены творческие связи студентов, выработаны новые приемы стимулирования познавательной активности иностранных студентов.

*Зав. кафедрой анатомии человека ВГМУ,
д.м.н. А.К. Усович*



В журнале «Вестник ВГМУ» №6, Том 15, 2016 г. на стр. 92 допущена ошибка. Вместо фамилии одного из авторов статьи «Авдаченко В.Д.» нужно «Авдаченко В.Д.».

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).

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; 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: название статьи; фамилию и инициалы автора (авторов); 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. 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», «Ключевые слова» (не менее 6) 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. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. 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 приставные 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. 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 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 снижения неполноты или неточности информации в приводимых приставных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через 1,5-й интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо).

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. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций.

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. 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.

Рукописи, поступившие в редакцию журнала, проверяются также с помощью системы «Антиплагиат». При выявлении неправомерных заимствований, а так же при низком коэффициенте оригинальности текста (<75%) рукопись отклоняется от публикации.

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 письменном 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.

Подписано в печать 05.06.2017 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 12,67.

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, г. Витебск, Республика Беларусь, 210023.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.
