



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
№6



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 16

№6

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;
Конева Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Коноров М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
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:

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.С.-Петербург, Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Клочкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Краснюк И.И. – д.ф.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилиус 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;
Никитюк Д.Б. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Новиков Д.К. – 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;
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
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:

Бешко 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.

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. 6

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;
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:

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;
Klochova S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
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;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Rubnikovich S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
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

Макаренко Е.В.

Подагра: современные принципы диагностики и лечения

Макаренко Е.В.

Синдром раздраженного кишечника: диетические рекомендации и принципы лечения

Леонтьева С.А., Ульрих Е.А., Кохреидзе Н.А.

Хирургические вмешательства у девочек с новообразованиями в области придатков матки

Хирургия

Фомин А.В., Контровский А.А.

Риски неблагоприятных исходов и качество жизни при гнойно-некротическом поражении нижних конечностей

Гостищев В.К., Купченко А.М., Косинец В.А.

Антибактериальная терапия в структуре лекарственных средств при лечении пациентов с распространенным перитонитом

Сушков С.А., Небылицин Ю.С., Пасевич Д.М., Демидов С.И.

Коррекция нарушений функционального состояния эндотелия у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей

Нервные болезни

Бойко А.В., Пономарев В.В., Хомиченко Т.В.

Нарушение сна при болезни Паркинсона: роль иммунных механизмов

Гигиена

Грынчак В.А., Сычик С.И., Власенко Е.К., Ильюкова И.И.

Особенности кумулятивных свойств пластификатора для полимеров диизононилфталата в эксперименте на белых крысах

Стоматология

Шаковец Н.В., Лихорад Е.В., Жерносек Н.А., Шабуня П.С.

Состояние твёрдых тканей зубов и физико-химические свойства ротовой жидкости у детей

CONTENTS

Review

Makarenko E.V.

Gout: modern principles of diagnosing and treatment

Makarenko E.V.

Irritable bowel syndrome: dietetic recommendations and principles of treatment

Leontyeva S.A., Ulrikh E.A., Kokhraidze N.A.

Surgical interventions in girls with tumors in the area of uterine appendages

Surgery

Famin A.V., Kontrovsky A.A.

The risks of unfavorable outcomes and quality of life in purulent-necrotic lesions of lower extremities

Gostishchev V.K., Kupchenko A.M., Kosinets V.A.

Antibacterial therapy in the structure of medicines used in the treatment of patients with generalized peritonitis

Sushkov S.A., Nebylitsin Y.S., Pasevich D.M., Demidov S.I.

The correction of endothelium functional state disturbances in patients with post-thrombotic syndrome of the lower extremities

Neurology

Boika A.V., Ponomarev V.V., Homichenko T.V.

Sleep disturbance in Parkinson's disease: the role of immune mechanisms

Hygiene

Grynchak V.A., Sychik S.I., Vlasenko E.K., Il'yukova I.I.

The cumulative properties peculiarities of the plasticizer for polymers of diisononyl phthalate in an experiment on white rats

Dentistry

Shakavets N.V., Likhoraд Y.V., Zhernasek N.A., Shabunya P.S.

The state of dental hard tissues and physicochemical properties of the saliva in children with

с фенилкетонурией

phenylketonuria

Новак Н.В., Байтус Н.А.

Частота встречаемости оттенков
депульпированных зубов с применением
дополнительных эталонов к шкале VITA

92 Novak N.V., Baitus N.A.

Occurrence rate of pulpless teeth tints with the
application of additional standards to VITA scale

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

Агаев Э.М., Гаджибалаев П.Ф.

Основные тенденции формирования современного
фармацевтического рынка Азербайджана

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

99 Agayev E.M., Hajibalayev P.F.

The main trends in the formation of the modern
pharmaceutical market of Azerbaijan

Случай из практики

Адаскевич В.П., Морозова О.В.

Классический тип синдрома Элерса-Данло
у 56-летнего пациента

Case from practice

107 Adaskevich U.P., Marozava A.U.

Classical type of Ehlers-Danlos syndrome
in a 56-year-old patient

Педагогика и психология высшей школы

Мяделец О.Д., Лебедева Е.И., Мяделец Н.Я.

Преподавание учения о стволовых клетках
на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии

Pedagogics and psychology of higher school

114 Myadelets O.D., Lebedeva E.I., Myadelets N.Y.

Teaching of stem cells theory at the chair
of histology, cytology and embryology

Борисевич М.Н.

Компьютерный нейроимитатор внутренних
незаразных болезней животных

125 Borisevich M.N.

Computer neuroimitator of internal noncontagious
diseases of animals

**Церковский А.Л., Бледнов А.В., Гапова О.И.,
Петрович С.А., Касьян О.А., Возмитель И.И.,
Скорикова Е.А.**

Акмеологическая направленность личности
студента ВГМУ как компонент его
конкурентоспособности

**131 Tserkovsky A.L., Blednov A.V., Gapova O.I.,
Petrovich S.A., Kas'yan O.A., Vazmitsel I.I.,
Skorikova E.A.**

Acmeological orientation of the personality
of the students of Vitebsk State Medical University
as a component of their competitiveness

Новости

138 News

Правила для авторов

141 Instructions for authors

ПОДАГРА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

МАКАРЕНКО Е.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 7-22.

GOUT: MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSING AND TREATMENT

MAKARENKO E.V.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(6):7-22.

Резюме.

Подагра является системным заболеванием, которое возникает в результате отложения кристаллов моноурата натрия в тканях. К факторам риска относится гиперурикемия, генетическая предрасположенность, возраст, мужской пол, избыточная масса тела, диетические особенности, употребление алкоголя и другие факторы.

Клиническая картина подагры включает бессимптомную гиперурикемию, острый подагрический артрит, межприступный период и хроническую тофусную подагру. «Золотым стандартом» диагностики является идентификация кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или аспирате тофуса с помощью поляризационной микроскопии. Кроме того, используются методы визуализации, такие как рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография. Основные принципы ведения пациентов с подагрой включают в себя купирование острых приступов подагры, лечение хронической подагры и сопутствующих заболеваний, а также профилактика обострений. Лечебные мероприятия включают соблюдение диеты, изменение образа жизни и применение лекарственных средств для снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови до целевых значений. Это приводит к растворению кристаллов моноурата натрия и предотвращает обострения заболевания.

Ключевые слова: подагра, распространенность, факторы риска, диагностика, классификационные критерии, рекомендации по лечению.

Abstract.

Gout is a systemic disease that occurs as a result of the deposition of sodium monourate crystals in tissues. The risk factors include hyperuricemia, genetic predisposition, age, male sex, overweight, dietary characteristics, alcohol consumption and other factors.

The clinical picture of gout includes asymptomatic hyperuricemia, acute gouty arthritis, intercritical period, and chronic tophaceous gout. The “gold standard” for the diagnosis is the identification of sodium monourate crystals in the synovial fluid or tophus aspirate using polarization microscopy. In addition, such imaging techniques as X-ray, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography are used.

The basic principles of managing patients with gout comprise arresting acute gout attacks, treatment of chronic gout and comorbidities, as well as the prevention of exacerbations. Treatment measures include adherence to diet, life style changes and the use of medicines to reduce serum uric acid levels to target values. This leads to the dissolution of sodium monourate crystals and prevents the exacerbation of the disease.

Key words: gout, prevalence, risk factors, diagnosis, classification criteria, treatment recommendations.

Подагра является наиболее часто встречающейся формой воспалительного артрита, который характеризуется осаждением кристаллов моноурата натрия (МУН) в синовиальной жидкости

и других тканях, в результате чего возникает воспаление в вовлеченных органах и тканях [1-3].

Подагра характеризуется эпизодами острого интермиттирующего синовита, прояв-

ляющегося болью и припухлостью сустава. Это состояние называется острым подагрическим артритом, или «атакой». Заболевание может прогрессировать, при этом развивается хронический персистирующий процесс. Хроническая подагра проявляется хроническим синовитом, костными эрозиями, повреждением хряща и образованием тофусов (твердых отложений кристаллов МУН в суставах, хрящах, сухожилиях, синовиальных сумках, костях и мягких тканях) [2, 3].

Распространенность подагры

Заболеваемость подагрой выросла за последние 50 лет во многих странах мира [4] и ассоциируется с увеличением частоты сопутствующих состояний, связанных с гиперурикемией, таких как ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, хроническое заболевание почек и почечная недостаточность. К дополнительным причинам относится использование лекарственных средств (ЛС), повышающих риск развития гиперурикемии (например, тиазидные диуретики, ацетилсалициловая кислота в низкой дозе или их комбинация).

Частота встречаемости подагры в мире колеблется от 0,1% до 10%, а заболеваемость составляет от 0,3 до 6 случаев на 1000 человеко-лет. Из-за различий в методологиях, используемых для оценки распространенности этого заболевания, точное сравнение между странами затруднено, тем не менее, результаты исследований, полученные в последние десятилетия, свидетельствуют о том, что заболеваемость подагрой в развитых странах увеличилась [2]. Наибольшая частота встречаемости заболевания, > 10% [5, 6], была отмечена в странах Океании, особенно в таких этнических группах, как тайваньские аборигены и маори [4]. В большинстве стран Северной Америки и Западной Европы распространенность подагры составляет 1-4% [7]. В Великобритании она равняется 2,49 % [4], аналогичные результаты получены в Испании [8] и Нидерландах [4]. В Германии подагрой болеет 1,4 % населения в целом [9]. Во Франции и Италии заболеваемость подагрой существенно ниже и равняется примерно 0,9%. Самая низкая зарегистрированная распространенность подагры в Европе приходится на Португалию и Чешскую Республику и составляет только 0,3% среди взрослых. Заболе-

вание существенно реже встречается в регионах бывшего Советского Союза, Гватемале, Иране, Малайзии, Филиппинах, Саудовской Аравии, Японии, Южной Корее, сельских районах Турции и Африканских странах [2]. В США распространенность подагры среди взрослых составляет 3,9% (8,3 млн. человек), от 2,0% у женщин до 5,9% у мужчин [10], количество амбулаторных посещений достигает 7 миллионов, а в связи с острыми атаками подагры медицинские учреждения ежегодно посещает 2 миллиона человек. Общие ежегодные расходы на амбулаторную помощь, связанную с подагрой, оцениваются в 933 миллиона долларов, при этом расходы на лечение составляют 61% от общих затрат [11].

Факторы риска подагры

Гиперурикемия

Устойчивая гиперурикемия является физиологической предпосылкой развития подагры и основным ее фактором риска [1]. Клиника подагры определяется наличием кристаллов МУН. Двумя основными факторами, которые предрасполагают к образованию кристаллов МУН, являются хроническая гиперурикемия и локальные характеристики ткани, которые способствуют их появлению и росту [4]. Когда уровень сывороточной мочевой кислоты (МК) превышает предел растворимости, соответствующий нормальным физиологическим условиям (приблизительно 0,375 ммоль/л или 6,6 мг/дл при 37°C), начинают формироваться кристаллы МУН [1, 3, 4]. Ряд факторов может влиять на растворимость МК в суставе. К ним относятся pH синовиальной жидкости, концентрация воды, уровень электролитов и других компонентов, таких как протеогликаны и коллаген [3].

Исследование, проведенное у 223 пациентов с бессимптомной гиперурикемией в Тайване, показало высокую 5-летнюю заболеваемость подагрой, которая составила 18,8%. Другое исследование, проведенное в Германии, также показало увеличение риска подагры в 32 раза у пациентов с гиперурикемией в сравнении с теми, кто имел нормальный уровень МК в сыворотке крови [4, 12]. В проспективном исследовании, выполненном в Бостоне с участием 2280 здоровых мужчин, установлено, что за пятилетний период наблюдения у 22% участников с уровнем МК в сыворотке крови > 0,54 ммоль/л (9 мг/дл) возникла подагра [13].

Высокий уровень сывороточных уратов является, кроме того, предиктором подагрических атак. Наблюдение за 2237 пожилыми пациентами показало, что при содержании МК в сыворотке крови от 0,36 до 0,54 ммоль/л (6-9 мг/дл) частота обострений подагры в течение 12 месяцев была в два раза выше, чем у тех, кто имел уровень уратов < 0,36 ммоль/л (6 мг/дл), а при увеличении количества МК в сыворотке крови > 0,54 ммоль/л (9 мг/дл) вспышки подагры возникали в 3 раза чаще [14].

Генетические факторы риска

Тот факт, что генетические особенности человека способствуют развитию подагры, подтверждается клиническими и эпидемиологическими данными, а также последними достижениями в области генетических исследований. Различия в распространенности подагры предполагают этническую и генетическую предрасположенность. Имеются убедительные доказательства, подтверждающие существование семейной формы подагры [4]. Выявлена ассоциация генов SLC2A9, ABCG2, SLC22A12, GCKR и PDZK1 с сывороточным уровнем уратов и/или подагрой [15]. Определенные локусы кодируют почечный транспорт уратов, в то время как другие отвечают за пути метаболизма МК [1].

Возраст, пол и социальноэкономические факторы

Частота и распространенность подагры увеличивается с возрастом во всех странах, достигая плато после 70 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины, при этом соотношение мужчин и женщин составляет 3-4:1 [4]. Гендерное неравенство уменьшается с возрастом вследствие постменопаузального снижения урикозурического эффекта эстрогенов [1]. Использование заместительной гормональной терапии уменьшает риск возникновения подагры у женщин [4, 16].

В нескольких европейских исследованиях сообщалось, что сельские жители имеют более низкий риск подагры, чем у проживающих в городах. Частота заболевания выше у тех, кто имеет менее квалифицированную работу [4].

Масса тела

Ожирение является важным фактором риска подагры. По результатам проспективного исследования с участием > 47 000 человек, скорректированное отношение риска (ОР) возникновения подагры в течение 12 лет увеличивалось с 1,95 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,44-2,65) для пациентов с индексом массы тела

(ИМТ) от 25 до 29,9 кг/м² до 2,97 (95% ДИ 1,73-5,10) при ИМТ \geq 35 кг/м² в сравнении с теми, у кого ИМТ составлял от 21 до 22,9 кг/м² ($P < 0,001$) [17]. В то же время снижение массы тела было связано с уменьшением вероятности возникновения подагры и достижением целевой концентрации уратов в сыворотке крови \leq 0,36 ммоль/л (6 мг/дл) [1, 18].

Диета

МК образуется в результате метаболизма экзогенных пуринов, источником которых является пища, а также эндогенных продуктов клеточного метаболизма. Диета с высоким содержанием пуринов животного происхождения (например, употребление красного мяса или ракообразных) ассоциируется с гиперурикемией. Кроме того, продукты и напитки с высоким содержанием фруктозы являются признанными факторами риска развития подагры в связи с тем, что фруктоза является единственным углеводом, который увеличивает уровень уратов в сыворотке крови. Исключение пищевых продуктов, содержащих большое количество пуринов и фруктозы, или ограничение их использования предотвращает появление гиперурикемии и подагры. Вероятность возникновения подагры увеличивается на 21% при употреблении каждой дополнительной порции мяса в день и на 7% на каждую дополнительную порцию морепродуктов в неделю. В то же время, пища, содержащая богатые пурином овощи (такие как фасоль, чечевица, грибы, горох, бобы), не ассоциируется с повышением риска возникновения этого заболевания [1, 3, 19]. Употребление кофе, но не чая, связано с низким риском возникновения подагры [1, 20].

Алкоголь

Алкоголь способствует увеличению уровня сывороточных уратов и образованию предшественников МК. Кроме того, он может препятствовать выделению уратов почками. Пиво и крепкий алкоголь имеют более значимый потенциальный риск подагры, чем вино, хотя все виды алкогольных напитков могут провоцировать обострения заболевания [1].

Лекарственные средства

Диуретики способствуют возникновению гиперурикемии путем увеличения резорбции в почках и снижения почечной секреции уратов, а также вследствие уменьшения объема циркулирующей крови. В отличие от калийсберегающих диуретиков, использование петлевых, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков связано

с повышенным риском возникновения подагры [21]. Применение лозартана и блокаторов кальциевых каналов ассоциируются с более низким риском возникновения подагры, в то время как использование β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецептора к ангиотензину II было связано с его увеличением [22]. Прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) нежелателен для пациентов с подагрой в связи с их способностью задерживать выделение уратов почками. В отличие от этого высокие дозы АСК оказывают урикозурический эффект. Кроме того, препаратами, которые уменьшают клиренс уратов в почках, являются циклоспорин, пиразинамид и этамбутол [1, 4].

Трансплантация органов

Пациенты, перенесшие трансплантацию почки, имеют повышенный риск развития подагры из-за имеющейся у них почечной недостаточности и применения циклоспорина для предотвращения отторжения трансплантата. Аналогичная ситуация складывается при трансплантации сердца, в то же время, не отмечено увеличения риска подагры при трансплантации печени [1]. Гиперурикемия была обнаружена у 50-80% пациентов, получавших циклоспорин после трансплантации, а у 28% из них развилась подагра [4, 23], в то время как использование такролимуса предположительно в меньшей степени ассоциировано с гиперурикемией. Не отмечено негативного влияния микофенолата мофетила на содержание в крови МК [1].

Значение коморбидной патологии

При почечной недостаточности возрастает риск развития подагры в связи с тем, что при снижении функции почек уменьшается клиренс МК. С другой стороны, выделение уратов с мочой, вероятно, может приводить к формированию почечной недостаточности [24]. Кроме того, применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола и фебуксостата) у пациентов с хроническим заболеванием почек способствует снижению почечной функции [1, 25, 26]. При псориазе может повышаться уровень МК в сыворотке крови, предположительно вследствие увеличения скорости обновления клеток в бляшках. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия и метаболический синдром в значительной степени ассоциируются с подагрой [1, 27]. В свою

очередь гиперурикемия, а также прием ЛС, которые используются для купирования приступов подагры, в частности нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), могут повысить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [1].

По данным исследования ARIC при анемии риск возникновения подагры увеличивается на 73% [28]. Полициитемия, вторичная по отношению к хроническим заболеваниям легких, может сопровождаться нарушением обмена уратов [4]. Возможным объяснением ассоциации между подагрой и гипотиреозом является способность гормонов щитовидной железы влиять на уровень МК в сыворотке крови посредством регуляции скорости клубочковой фильтрации [29].

Факторы, способствующие образованию кристаллов моноурата натрия

Было высказано предположение, что ряд факторов может способствовать формированию кристаллов МУН или провоцировать развитие обострений. Лабораторные исследования позволяют предположить, что такие факторы, как изменение температуры, механическое воздействие, прием хондроитинсульфата, повышение уровня кальция и свинца, а также снижение pH ускоряют кристаллизацию МУН в хрящах и других тканях [30, 31]. В свою очередь кристаллы МУН инициируют воспалительный процесс, поглощаются синовиальными фагоцитарными клетками, что приводит к высвобождению лизосомальных ферментов и повышению уровня воспалительных хемокинов [3].

Остеоартроз может быть предрасполагающим фактором возникновения подагры, так как изменение свойств хряща при остеоартрозе облегчает образование и рост кристаллов МУН, так же, как и кристаллов кальция (пирофосфата кальция и основных фосфатов кальция) [4, 31].

Клинические проявления подагры

Подагра чаще всего поражает мужчин среднего возраста, преимущественно в 40-50 лет, но заболевание может развиваться у женщин и молодых мужчин. В клинической картине подагры выделяют острый подагрический артрит, межприступный период, интермиттирующий подагрический артрит и хроническую тофусную подагру [3, 32]. Острый приступ подагры харак-

теризуется внезапным началом, сопровождается резкой болью, которая достигает максимума обычно в течение 24 ч. Приступы часто начинаются ночью [33]. Классической локализацией острого подагрического артрита является поражение плюснефалангового сустава первого пальца стопы, возможно поражение голеностопных и коленных суставов. Редко поражаются тазобедренные и плечевые суставы, крайне редко – позвоночник [3]. Вовлеченный сустав обычно припухший, гиперемизированный, горячий на ощупь и резко болезненный, так что даже прикосновение легкой одежды или простыни сопровождается усилением боли. Возможно появление лихорадки, головной боли, недомогания. Параллельно может увеличиться скорость оседания эритроцитов и появиться лейкоцитоз. Острый приступ подагры заканчивается в течение 7-14 дней без лечения, с постепенным уменьшением боли и признаков воспаления в пораженном суставе. В патологический процесс могут также вовлекаться периапарткулярные структуры, в том числе суставная сумка и сухожилие [1, 32]. В межприступные периоды клинические признаки артрита отсутствуют и пациент не чувствует себя больным. Даже после устранения симптомов заболевания кристаллы МУН сохраняются в суставе, что может явиться причиной повторных атак. При сохраняющейся гиперурикемии последующие обострения могут длиться дольше и вовлекается большее количество суставов, т.е. развивается подагрический полиартрит. Длительное течение заболевания и сохраняющаяся гиперурикемия приводят к формированию стойкого воспалительного процесса, клинически напоминающего ревматоидный артрит [1]. Диагноз хронического подагрического артрита правомочен в том случае, если признаки воспаления в суставах сохраняются более 3 мес. При хроническом артрите в патологический процесс вовлекаются суставы не только нижних, но и верхних конечностей [32]. Стойкая гиперурикемия способствует постоянному отложению уратов, некоторые из которых клинически проявляется как подкожные узелки (тофусы). Несмотря на то, что тофусы обычно являются признаком хронической подагры, у некоторых пациентов они могут присутствовать изначально. Возможно образование тофусов практически во всех органах и тканях. Типичная их локализация – область коленных и локтевых суставов, пальцы кистей и стоп, ушные раковины и сухожилия (например, ахиллово сухожилие) [34]. Поражаются структу-

ры сустава, прежде всего хрящ и субхондральная кость [32]. Тофусы – не просто инертное скопление уратов, они являются биологически активной, сложной, хронической гранулематозной воспалительной реакцией ткани на кристаллы МУН [1, 35].

Диагностика подагры

Для подтверждения диагноза достоверной подагры необходимо идентифицировать кристаллы МУН в синовиальной жидкости или аспирате тофуса с помощью поляризационной микроскопии. Во время обострения подагры кристаллы МУН могут присутствовать внутри полиморфноядерных клеток или экстрацеллюлярно. Поляризационная микроскопия позволяет различить кристаллы пирофосфата кальция и МУН. Несмотря на то, что наличие кристаллов МУН в синовиальной жидкости или аспирате тофуса является абсолютно специфичным для подагры тестом, могут возникать технические сложности при получении синовиальной жидкости, особенно из небольших суставов, а также возможна неадекватная оценка при выполнении поляризационного микроскопического исследования. Следует учесть, что кристаллы уратов могут присутствовать в синовиальной жидкости при инфекционных и других острых артритах, поэтому необходима интерпретация результатов исследования врачом для подтверждения диагноза [1].

Другим важным диагностическим тестом является определение уровня МК в сыворотке крови пациента с предполагаемым диагнозом подагры. Содержание уратов в сыворотке крови обычно повышено, однако во время обострения заболевания оно может уменьшаться до нормального уровня, $\leq 0,36$ ммоль/л (6 мг/дл) при отсутствии приема препаратов, снижающих уровень МК [36]. Гиперурикемия наблюдается примерно в 5 раз чаще, чем подагра [10], поэтому большое число пациентов имеет бессимптомную гиперурикемию [1].

Существенное значение в диагностике подагрического артрита и оценке результатов лечения имеют методы визуализации. Чаще всего в клинической практике используется рентгенография, однако следует учесть, что рентгенографические изменения могут не выявляться в течение как минимум 10 лет после первой подагрической атаки [3, 37]. При хронической тофусной подагре рентгенография позволяет выявлять костные эро-

зии, асимметричные, часто с нависающими краями, отложения МУН в хрящевой части, наличие тофусов. Рентгенография имеет низкую чувствительность (31%), однако ее специфичность высока (93%) [1, 3, 38].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет идентифицировать отложения уратов в суставе и признаки воспаления (синовит и теносиновит). Такие ультразвуковые признаки, как «двухконтурный сигнал» и гиперэхогенное усиление над поверхностью гиалинового суставного хряща, имеют хорошую чувствительность (83%) и специфичность (76%) [1]. Агрегаты микрокристаллов МУН могут быть обнаружены как гиперэхогенные пятна или ярко очерченные очаги. Исследование в доплеровском режиме позволяет установить наличие активного воспаления в синовиальных оболочках по оценке состояния сосудистого рисунка. Это важно для диагностики и мониторинга болезни, а также для оценки реакции пациента на проводимую терапию. Эрозии костей определяются при подагре как «внутри- и/или внесуставной разрыв поверхности кости, видимый в двух перпендикулярных плоскостях» [1, 3].

Компьютерная томография (КТ) характеризуется отличным разрешением и высокой контрастностью, поэтому считается лучшим методом оценки кристаллических артропатий [39]. Однако КТ уступает другим методам визуализации в диагностике острой подагры, поскольку не позволяет выявить воспаление, синовит, теносиновит и остит. В то же время этот метод имеет преимущества в диагностике хронической подагры. Он способен обнаруживать эрозии лучше, чем магнитно-резонансная томография [3]. Чувствительность КТ составляет 87%, а специфичность – 84% [1].

Кроме того, в диагностике подагры могут быть использованы магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография, преимущественно в ситуациях, требующих проведения дифференциальной диагностики, а также в случае нетипичных проявлений заболевания. Высокая стоимость этих исследований ограничивает их применение в рутинной клинической практике [3].

Классификационные критерии подагры

В 2015 г. эксперты Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology,

ACR) и Европейской противоревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) разработали новые классификационные критерии подагры. Экспертная комиссия состояла из 19 врачей, имеющих клинический и/или исследовательский интерес в отношении подагры (17 ревматологов и 2 врача первичной медико-санитарной помощи) и эпидемиолог/специалист по медико-биологической статистике. Из США было 9 членов группы, 8 – из Европы, 2 – из Новой Зеландии и 1 – из Мексики. Экспертная комиссия определила соответствующие клинические, лабораторные и визуальные параметры для подагры. Первоначально врачи, имеющие опыт в диагностике подагры, и пациенты с подагрой выявили факторы, которые, по их мнению, отличают подагру от других ревматических заболеваний. После чего было протестировано 983 пациента из ревматологических клиник в 16 странах. Всем включенным в исследование пациентам была выполнена аспирация синовиальной жидкости из пораженного сустава или тофуса сертифицированным специалистом и один из методов визуализации (УЗИ или рентгенография). Пациенты делились в две группы по наличию или отсутствию кристаллов МУН в синовиальной жидкости. Контрольную группу составляли те, у кого кристаллы в синовиальной жидкости отсутствовали. В последующем сравнивались новые критерии с существовавшими ранее. На основании проведенной экспертами работы были сформулированы критерии включения и исключения, а также пошаговый алгоритм диагностики подагры [34].

Новый вариант классификационных критериев представлен в таблице 1.

Каждый критерий оценивается в баллах, общее значение может составить до 23 баллов. Оценка 8 баллов или более считается диагностически значимой для подагры [2].

Классификационные критерии подагры ACR/EULAR 2015 г. имеют преимущества по сравнению с предыдущими вариантами в связи с тем, что были усовершенствованы клинические и лабораторные характеристики, а также включены новые методы визуализации. Предполагается, что эти критерии будут применяться для включения пациентов с подагрой в будущие клинические исследования [34]. Как правило, классификационные критерии используются для идентификации пациентов в научном исследовании и не предназначены для применения в

Таблица 1 – Классификационные критерии ACR/EULAR 2015 г.

Критерии	Категории	Оценка в баллах
Шаг 1: Критерии включения (критерии, приведенные ниже, применяются к тем пациентам, кто имеет эти критерии включения)	По крайней мере 1 эпизод припухлости, боли или повышенной чувствительности в периферическом суставе или синовиальной сумке	
Шаг 2: Достаточный критерий (если он присутствует, можно классифицировать подагру без применения критериев, перечисленных ниже)	Наличие кристаллов моноурата натрия в пораженном суставе или синовиальной сумке (т.е. в синовиальной жидкости) или тофусе	
Шаг 3: Критерии (используются при отсутствии достаточного критерия) <i>Клинические</i> Эпизод(ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/ синовиальной сумки ^a	Голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (как часть эпизода моно- или олигоартрита без вовлечения первого плюснефалангового сустава) Вовлечение первого плюснефалангового сустава (моно- или олигоартрит)	1 2
Характеристика симптомов когда-либо бывшего эпизода: • эритема над пораженным суставом (сообщенная пациентом или наблюдавшаяся врачом) • невозможность терпеть прикосновение и давление на пораженный сустав • большие затруднения при ходьбе или невозможность использовать пораженный сустав	Одна характеристика Две характеристики Три характеристики	1 2 3
Продолжительность когда-либо бывшего эпизода(-ов) Наличие когда-либо ≥ 2 признаков, вне зависимости от противовоспалительной терапии: • длительность максимальной боли в течение < 24 ч • разрешение симптомов в течение ≤ 14 дней • полное разрешение симптомов (до исходного уровня) между эпизодами	Один типичный эпизод Повторяющиеся типичные эпизоды	1 2
Клинические признаки тофуса Дренирующийся или мелоподобный подкожный узел под прозрачной кожей, часто с вышележащей васкуляризацией, расположенный в типичных местах: суставы, уши, синовиальная сумка локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (например, ахилловы)	Присутствуют	4
<i>Лабораторные</i> Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови уриказным методом В идеале следует оценивать в то время, когда пациент не получает уратснижающей терапии и после > 4 нед от начала эпизода (т.е. во время межприступного периода); если это практически осуществимо, ретест должен быть выполнен с соблюдением этих условий. Должно быть оценено максимальное значение независимо от времени проведения исследования ^b	< 4 мг/дл ($< 0,24$ ммоль/л) 6–8 мг/дл (0,36–0,48 ммоль/л) 8–10 мг/дл (0,48–0,60 ммоль/л) ≥ 10 мг/дл ($\geq 0,60$ ммоль/л)	–4 2 3 4
Анализ синовиальной жидкости из когда-либо вовлеченного сустава или суставной сумки (должен оцениваться обученным специалистом) ^c	Отрицательный результат определения моноурата натрия	–2
<i>Методы визуализации</i> ^d Визуальные признаки отложения уратов в пораженном (когда-либо) суставе или суставной сумке: ультразвуковой признак двойного контура ^e или демонстрация уратных депозитов при двухэнергетической компьютерной томографии ^f	Присутствуют (либо возможно)	4
Визуальные признаки повреждения сустава, связанного с подагрой: обычная рентгенография рук и/или ног демонстрирует по крайней мере 1 эрозию ^g	Присутствуют	4

Примечание: а) эпизоды бывших когда-либо симптомов, которые включают припухлость, боль, чувствительность при пальпации периферического сустава или суставной сумки;

- b) если сывороточный уровень уратов < 4 мг/дл (0,24 ммоль/л), следует вычесть 4 балла, если он составляет 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л) – следует оценивать это как 0 баллов;
- c) если поляризационная микроскопия синовиальной жидкости из пораженного (когда-либо) сустава или сумки, выполненная подготовленным исследователем, не выявляет кристаллы моноурата натрия, следует вычесть 2 балла, если синовиальная жидкость не была оценена – считать это как 0 баллов;
- d) если методы визуализации недоступны – оценить это как 0 баллов;
- e) наличие гиперэхогенной прерывистой полоски на поверхности гиалинового хряща, вне зависимости от угла ультразвукового луча (ложноположительный признак двойного контура (артефакта), которая может появиться на поверхности хряща, но должна исчезнуть при изменении угла осмотра);
- f) наличие уратов с цветовым кодом в области суставов или периартикулярно, изображения должны быть получены при компьютерной томографии с использованием специфического программного обеспечения для подагры;
- g) эрозия определяется как кортикальный дефект со склеротическим ободком и нависающим краем (за исключением дистальных межфаланговых суставов) и в форме крыла чайки.

качестве диагностических критериев в клинической практике, но, тем не менее, они могут быть полезны ревматологам для оценки пациентов с подагрой.

Лечение подагры

Немедикаментозная терапия

Немедикаментозная терапия, в первую очередь соблюдение диеты, является важным компонентом лечения подагры. Рекомендуется избегать или ограничивать употребление продуктов, богатых пуринами, в первую очередь животного происхождения (красное мясо и моллюски), и алкогольных напитков (пива, крепкого алкоголя и вина). Сокращение потребления таких продуктов, даже без полного их исключения, может способствовать снижению уровня МК в сыворотке крови. Следует также ограничивать использование или избегать употребления подслащенных напитков с высоким содержанием фруктозы. Снижение массы тела может быть важным фактором уменьшения содержания уратов в сыворотке крови. Полезно поддержание адекватной гидратации и соблюдение диеты с высоким содержанием обезжиренных молочных продуктов и растительных масел, таких как оливковое и подсолнечное [1, 19, 40]. Было установлено, что витамин С увеличивает почечную экскрецию МК, поэтому его можно использовать в качестве добавки во время лечения пациентов с подагрой [3, 41]. Имеются предположения, что употребление в пищу вишни связано с уменьшением риска возникновения приступов подагры [42].

Лекарственные средства в лечении подагры

Подавляющее большинство пациентов нуждается в назначении ЛС. Для лечения подагры используются следующие группы ЛС: 1) уратснижающие ЛС, которые являются основой терапии, потому что гиперурикемия – это веду-

щий патофизиологический механизм заболевания; 2) ЛС для профилактики обострений заболевания и смягчения ожидаемого увеличения риска вспышек подагры во время начальной фазы лечения; и 3) противовоспалительная терапия. Выбор ЛС зависит от индивидуальных особенностей пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний. Показаниями для начала уратснижающей терапии является установление определенного диагноза подагры, частые обострения заболевания (≥ 2 раз в год), наличие тофусов, которые выявляются при осмотре пациента и инструментальном обследовании и нефролитиаз в анамнезе [1, 3].

Уратснижающая терапия

Лечение пациентов, у которых имеются показания к уратснижающей терапии, должно быть начато в межприступный период. Задачей лечения является снижение уровня МК в сыворотке крови и поддержании его ниже целевого показателя, равного 0,36 ммоль/л (6 мг/дл). Предполагается, что для пациентов с тофусами может быть целесообразным снижение содержания МК $< 0,30$ ммоль/л (5 мг/дл), так как это способствует уменьшению размеров тофуса [1, 43].

Уратснижающая терапия направлена на долгосрочную перспективу. При наблюдении за пациентами, получавшими уратснижающие средства в течение 5 лет, установлено, что у тех, кто имел сывороточный уровень МК в момент прекращения лечения $< 0,30$ ммоль/л (5 мг/дл), время до обострения составило в среднем 48 месяцев, в то время как у пациентов с более высокими уровнями сывороточных уратов обострение наступало в среднем через 29 месяцев [1, 44].

В клинической практике используются такие группы ЛС, как ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат), урикозури-

ческие средства (пробенецид, бензбромарон и лезинурад) и рекомбинантная уриказа (пеглотиказа). Ингибиторы ксантиноксидазы являются вариантами первой линии. Пробенецид является альтернативным вариантом первой линии [43]. Ингибитор ксантиноксидазы можно сочетать с урикозурическим средством в том случае, если пациент не достиг целевых уровней МК в сыворотке крови при использовании монотерапии. Лечение уратснижающими средствами следует начинать с низкой дозы и титровать ее каждые 2-6 недель по принципу «*treat-to-target*» до достижения уровня МК в сыворотке $< 0,36$ ммоль/л (6 мг/дл) или $< 0,30$ ммоль/л (5 мг/дл) для тех, у кого есть тофусы. Начало лечения с более низкой дозы снижает риск обострения подагры и некоторые потенциальные побочные эффекты (особенно для аллопуринола). Пациенты должны быть информированы о преходящем повышении риска обострения подагры, в то время когда они начинают лечение уратснижающими средствами [1].

Ингибиторы ксантиноксидазы

Нарушение пуринового обмена приводит к избыточному образованию МК. Окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в МК осуществляется посредством фермента ксантиноксидазы (ксантиноксидоредуктазы). Ингибирование ксантиноксидазы аллопуринолом и фебуксостатом позволяет уменьшить образование МК. Лечение аллопуринолом следует начинать в дозе 100 мг/сут у пациентов с нормальной функцией почек и в дозе 50 мг/сут при хронической болезни почек 4 стадии и выше [1]. В дальнейшем дозу аллопуринола титруют для достижения целевого уровня МК [43]. Большинству пациентов требуется доза выше 300 мг/сут. Максимальная доза аллопуринола составляет 800 мг/сут. При почечной недостаточности во время проводимой терапии необходим мониторинг уровня креатинина. Сыпь у пациентов, получающих аллопуринол, появляется примерно в 2-5% случаев, что может потребовать приостановки приема аллопуринола. Риск серьезных кожных реакций уменьшается с увеличением продолжительности терапии (более 6 месяцев). Тяжелая гиперчувствительность к аллопуринолу является редкой ($< 1:1000$), но может быть опасной для жизни. Ее проявления включают такие серьезные кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона, а также эозинофилию, лейкоцитоз, лихорадку, токсический гепатит или почечную недостаточность [1]. Фебуксостат – препарат второй линии при неэффективности

аллопуринола. Лечение пациентов с подагрой фебуксостатом начинают в дозе 40 мг/сут, при этом отсутствует необходимость регулировки дозы при легкой почечной или печеночной недостаточности. Данных об использовании фебуксостата у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин или тяжелыми нарушениями функции печени недостаточно. Максимальная доза составляет 80 мг/сут, хотя некоторым пациентам может потребоваться доза 120 мг/сут. В рандомизированном исследовании с участием 2269 пациентов с подагрой установлено, что фебуксостат в дозе 40 мг/сут не уступал в эффективности аллопуринолу в дозе 300 мг/сут или 200 мг/сут при почечной недостаточности, в то время как фебуксостат в дозе 80 мг/сут превосходил аллопуринол [45]. При лечении ингибиторами ксантиноксидазы у пациентов с подагрой необходимо мониторировать уровень ферментов печени, почечную функцию и выполнять анализ крови. Контроль содержания МК в сыворотке крови рекомендуется осуществлять каждые 2-6 недель во время первоначального титрования дозы, а затем каждые 6 месяцев, как только целевой уровень сывороточных уратов будет достигнут. Ингибиторы ксантиноксидазы противопоказаны тем, кто получает азатиоприн или его метаболит, меркаптопурин [1, 3].

Урикозурики

Урикозурики, средства увеличивающие почечную экскреция уратов, не рекомендуется применять у пациентов с нефролитиазом, клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и/или избыточной экскрецией уратов. Адекватная гидратация необходима для уменьшения риска развития нефролитиаза. Начальная доза пробенецида составляет 250 мг два раза в день, некоторым пациентам может потребоваться доза, равная 2-3 г/сут, разделенная на 2 приема. Следует учесть, что использование пробенецида увеличивает концентрацию в сыворотке крови многих ЛС, таких как пенициллины и метотрексат. Запрещается одновременное использование АСК, которая препятствует урикозурическому действию пробенецида. Бензбромарон – это мощный урикозурический препарат, который назначается один раз в день в дозе 100-200 мг/сут. Лезинурад должен применяться одновременно с ингибиторами ксантиноксидазы. Его следует принимать утром, стартовая и максимальная доза составляют 200 мг/сут. Прием препарата не рекомендуется, если клиренс креатинина менее 45 мл/мин. Нарушение функции почек возникает чаще, если лезинурад применяется один, без со-

путствующей терапии ингибиторами ксантиноксидазы. Не рекомендуется его использовать, если доза аллопуринола составляет менее 300 мг/сут (или менее 200 мг/сут у лиц с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин) [1, 3].

Уриказа

Уриказа преобразует МК в растворимый аллантаин, который является главным конечным продуктом пуринового обмена. Она была предложена для лечения подагры с целью снижения сывороточного уровня МК, профилактики формирования тофусов или уменьшения их размеров. Уриказа вводится внутривенно по 1000-3000 ЕД/сут в течение двух недель. Перед введением проводится премедикация антигистаминными средствами и глюкокортикостероидами (ГКС). Возможны побочные аллергические реакции. В связи с высокой токсичностью и частыми аллергическими реакциями сейчас практически не используется [1, 3]. Пеглотиказа – рекомбинантная уриказа с присоединённой цепью полиэтиленгликоля (пегилированная). Она используется для лечения пациентов с тяжёлой, плохо контролируемой подагрой, устойчивых к традиционным методам лечения или имеющих непереносимость других ЛС. Назначается внутривенно в дозе 8 мг каждые 2 недели после премедикации антигистаминными средствами и ГКС. Сывороточный уровень МК должен определяться перед каждой инфузией. Отсутствие ответа сывороточных уратов на лечение является предиктором инфузионной реакции. Терапия пеглотиказой должна быть прекращена, если содержание МК в сыворотке крови увеличивается до уровня $> 0,36$ ммоль/л (6 мг/дл) при определении 2 раза подряд. Из побочных реакций наиболее значим риск инфузионных реакций и анафилаксия. Не рекомендуется использование пеглотиказы у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Необходима осторожность у пациентов с сердечной недостаточностью. Вся другая уратснижающая терапия должна быть прекращена до начала лечения пеглотиказой и не должна начинаться во время ее использования, потому, что это может маскировать ответ сывороточных уратов на лечение как предиктора инфузионной реакции [1, 3].

Профилактика обострений подагры во время инициирования уратснижающей терапии

Для профилактики риска возникновения

приступов подагры во время начальной терапии уратснижающими средствами пациентам должен назначаться колхицин в дозе 0,6 мг один или два раза в сутки или НПВС [1, 3, 46]. У ряда пациентов имеются противопоказания или непереносимость указанных ЛС. В этих случаях возможно применение ГКС в низкой дозе (≤ 10 мг/сут преднизолона). Продолжительность профилактики должна составлять 6 месяцев [1, 3, 46]. Доза колхицина должна быть уменьшена или лечение полностью прекращено при нарушении функции почек и печени, а также при использовании ЛС, ингибирующих цитохром P4503A4 и Р-гликопротеин. Взаимодействия могут возникнуть с такими ЛС, как циклоспорин, кларитромицин, некоторые противогрибковые и антиретровирусные агенты, блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем и верапамил), а также соком грейпфрута. Сопутствующее использование статинов может увеличивать риск нейро- и миотоксичности. Необходимо контролировать состояние желудочно-кишечного тракта и делать анализы крови. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея, тошнота или рвота [3]. У пациентов без противопоказаний колхицин хорошо переносится.

НПВС не следует использовать при почечной недостаточности или риске желудочно-кишечного кровотечения. Они должны применяться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сердечной недостаточностью [1].

Лечение обострений подагры

Оптимальное лечение обострений подагрического артрита заключается в неотложном устранении воспаления и уменьшении боли в пораженном суставе. Противовоспалительная терапия уменьшает также функциональные нарушения в пораженном суставе, возникающие при обострении подагры. Лечение должно начинаться как можно быстрее, после появления первых симптомов, указывающих на обострение заболевания. Пациентам необходимо иметь все необходимые ЛС для купирования обострений и использовать их по мере необходимости для облегчения своего состояния [1, 3]. В первые несколько дней доза должна быть выше, а затем ее можно постепенно снижать. Лечение должно продолжаться до тех пор, пока обострение не разрешится. Выбор конкретного ЛС, которое необхо-

димо использовать, зависит от индивидуальных особенностей пациента, степени выраженности обострения и сопутствующих заболеваний. Для купирования легкой и умеренной боли, в том случае, если обострение затрагивает только один или несколько суставов, рекомендуется использовать монотерапию первой линии – НПВС, колхицин или системные ГКС [46]. Внутрисуставные инъекции ГКС являются хорошей альтернативой при поражении 1 или 2 суставов. При более тяжелых обострениях подагры, таких как полиартрит или вовлечение нескольких крупных суставов, может потребоваться комбинированная терапия: 1) сочетание колхицина с НПВС, 2) пероральных ГКС с колхицином, 3) внутрисуставное введение ГКС вместе с любым из трех пероральных лекарственных средств [46].

Лечение должно начинаться в течение 24 часов после возникновения приступа, что позволяет уменьшить его тяжесть и продолжительность или полностью прекратить обострение. Колхицин более эффективен в самом начале подагрического приступа. По этой причине приветствуется тактика «pill-in-the-pocket», («таблетка в кармане») или «medications-in-pocket», («лекарство в кармане»), которая рекомендуется пациентам с установленным заболеванием для того, чтобы они могли начать лечение при первых признаках обострения [1, 3, 46]. Прием препарата должен начинаться с достаточно высокой дозы, которая затем может быть снижена после нескольких дней приема. Продолжительность терапии обычно составляет не менее 7-10 дней, а для некоторых пациентов может потребоваться более длительное лечение. Необоснованное уменьшение продолжительности лечения может привести к возврату симптомов, в том случае, если сохраняются признаки воспаления. Колхицин противопоказан для пациентов с 5-й стадией хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин) или находящихся на гемодиализе. Дозу колхицина следует уменьшать и у пациентов с печеночной недостаточностью, так как это ЛС элиминируется преимущественно через гепатобилиарную систему [3].

Нестероидные противовоспалительные средства

Нет данных, свидетельствующих о преимуществах одного НПВС над другим. Примерная схема лечения: напроксен 500 мг дважды в сутки до купирования приступа подагры или в течение 3 дней, затем более низкую дозу (250 мг два раза

в день) на протяжении 4-7 дней или до разрешения обострения [1].

Колхицин

Рекомендуется начать прием колхицина в течение ≤ 36 часов от начала обострения подагры [46], т.к. он менее эффективен при затянувшемся подагрическом приступе [1]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) утвердило дозировку колхицина, которую необходимо применять при обострении подагры. Она составляет 1,2 мг немедленно, затем 0,6 мг через 1 час. Через 12-24 ч колхицин продолжают принимать по 0,6 мг дважды в день [1, 46]. В рандомизированном исследовании с участием 184 человек было показано, что такой режим купирования приступа подагры так же эффективен, как и использование более высокой дозы. В то же время, частота побочных эффектов была сопоставима с плацебо [47]. Доза колхицина должна быть уменьшена у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью [1].

Глюкокортикостероиды

ГКС являются предпочтительными ЛС для купирования обострений подагры у пациентов с почечной недостаточностью или противопоказаниями к использованию НПВС и/или колхицина. Внутрисуставные инъекции метилпреднизолона в дозе 40-80 мг (в зависимости от размера сустава) могут быть использованы в случае олиго- или моноартрита, в то время как пероральные ГКС предпочтительны в случае полиартрита. Можно применить ГКС внутрь в дозе 30-60 мг в сутки в пересчете на преднизолон в течение 2 дней (в зависимости от тяжести обострения), затем дозу уменьшают на 5-10 мг каждые 2 дня (с учетом начальной дозы) в течение 10-14 дней. Осторожность при назначении пероральных ГКС следует соблюдать у пациентов с сердечной недостаточностью или гипергликемией. Менее выраженная минералокортикоидная активность дексаметазона позволяет его использовать у пациентов с сердечной недостаточностью, в том случае, если другие методы лечения, включая внутрисуставные инъекции ГКС, невозможны [1, 3].

Альтернативные методы лечения

В связи с имеющимися у ряда пациентов многочисленными противопоказаниями к использованию стандартной противовоспалительной терапии, ее непереносимости или недостаточной эффективности существует необходимость поиска альтернативных методов купирования обо-

стрений подагры. Одним из таких направлений является использование антагонистов интерлейкина-1 (ИЛ-1). Эта группа ЛС не рекомендована для лечения подагры в США, но в Европейском Союзе одобрен препарат канакинумаб. Канакинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к ИЛ-1 β . Препарат нейтрализует его, блокируя взаимодействие ИЛ-1 β с его рецепторами, и уменьшает продукцию медиаторов воспаления [1, 3].

Канакинумаб необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита в дозе 150 мг подкожно в те участки тела, где есть подкожно-жировая клетчатка (живот, переднюю поверхность бедра или заднебоковую поверхность плеча). Клинический эффект наблюдается в течение короткого промежутка времени. Уменьшаются такие признаки воспаления в пораженном суставе, как боль, отек и гиперемия. При применении канакинумаба у больных с острым приступом подагрического артрита снижается уровень С-реактивного белка и сывороточного амилоида А. Пациентам, ответившим на лечение, повторное введение канакинумаба возможно, как минимум, через 12 нед после предыдущей инъекции [1, 3].

Обновленные рекомендации Европейской противоревматической лиги (EULAR) 2016 г. по ведению пациентов с подагрой

В 2016 г. целевая группа EULAR, состоявшая из 15 ревматологов, 1 радиолога, 2 врачей общей практики, 1 научного сотрудника, 2 пациентов и 3 специалистов в области эпидемиологии/методологии из 12 европейских стран, создала обновленные рекомендации по ведению пациентов с подагрой [48]. Был выполнен систематический обзор литературы по всем аспектам лечения подагры. Впоследствии путем использования консенсусного подхода Delphi были сформулированы рекомендации, состоящие из трех основных принципов и 11 ключевых рекомендаций (табл. 2).

Заключение

Подагра является одним из наиболее распространенных воспалительных артритов, характеризуется периодами обострений и ремиссий. Несмотря на достижения последних лет в диагностике и лечении этого заболевания, подагра часто неверно диагностируется, а ведение пациентов

остается недостаточно эффективным. В связи с этим были разработаны усовершенствованные международные классификационные критерии и обновлены рекомендации по лечению пациентов с этим заболеванием, позволяющие стандартизировать основные принципы ведения пациентов с подагрой.

Литература

1. Neogi, T. Gout / T. Neogi // *Ann. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 165, N 1. – P. ITC1–ITC16.
2. Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline / S. J. Newberry [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 166, N 1. – P. 27–36.
3. Ragab, G. Gout: An old disease in new perspective – A review / G. Ragab, M. Elshahaly, T. Bardin // *J. Adv. Res.* – 2017 Sep. – Vol. 8, N 5. – P. 495–511.
4. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C. F. Kuo [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015 Nov. – Vol. 11, N 11. – P. 649–662.
5. Pascart, T. Gout in French Polynesia: a survey of common practices / T. Pascart, E. Oehler, R. M. Flipo // *Joint. Bone Spine.* – 2014 Jul. – Vol. 81, N 4. – P. 374–375.
6. Prevalence of gout with comorbidity aggregations in southern Taiwan / F. Y. Tu [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2015 Jan. – Vol. 82, N 1. – P. 45–51.
7. Roddy, E. The changing epidemiology of gout / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2007 Aug. – Vol. 3, N 8. – P. 443–449.
8. Sicras-Mainar, A. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide / A. Sicras-Mainar, R. Navarro-Artieda, J. Ibanez-Nolla // *Reumatol. Clin.* – 2013 Mar-Apr. – Vol. 9, N 2. – P. 94–100.
9. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005 / L. Annemans [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008 Jul. – Vol. 67, N 7. – P. 960–966.
10. Zhu, Y. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 / Y. Zhu, B. J. Pandya, H. K. Choi // *Arthritis Rheum.* – 2011 Oct. – Vol. 63, N 10. – P. 3136–3141.
11. Ambulatory resource utilization and cost for gout in United States / C. Li [et al.] // *Am. J. Pharm. Benefits.* – 2013 Mar. – Vol. 5, N 2. – P. e46–e54.
12. The degree of asymptomatic hyperuricemia and the risk of gout. A retrospective analysis of a large cohort / H. Dushkin-Bitan [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2014 Apr. – Vol. 33, N 4. – P. 549–553.
13. Campion, E. W. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study / E. W. Campion, R. J. Glynn, L. O. DeLabry // *Am. J. Med.* – 1987 Mar. – Vol. 82, N 3. – P. 421–426.
14. Quality of care for gout in the US needs improvement / J. A. Singh [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007 Jun. – Vol. 57, N 5. – P. 822–829.
15. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations / A. Köttgen [et

Таблица 2 – Основные положения обновленных в 2016 г. рекомендаций EULAR по лечению подагры

<i>Общие принципы</i>	
A. Каждый пациент с подагрой должен быть детально проинформирован о патофизиологии болезни, эффективных методах лечения, сопутствующих заболеваниях, ассоциированных с подагрой, принципах купирования острых подагрических атак и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК ниже целевого уровня.	
B. Каждый пациент, страдающий подагрой, должен получать рекомендации по модификации образа жизни: снижению массы тела, если это необходимо, исключению алкоголя (особенно пива и крепких спиртных напитков) и подслащенных напитков, тяжелой пищи, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять употребление обезжиренных молочных продуктов и регулярные физические упражнения.	
C. Каждый пациент с подагрой должен систематически обследоваться для выявления сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых факторов риска, включающих почечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, инсульт, заболевания периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, диабет и курение, что должно рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры.	
<i>Окончательный комплект из 11 рекомендаций</i>	
1. Лечение острого приступа подагры необходимо начинать как можно раньше. Пациентов необходимо обучить самостоятельному купированию приступов подагры при появлении первых симптомов обострения заболевания. Выбор препарата(ов) должен основываться на наличии противопоказаний, предыдущем опыте пациента в купировании приступа, времени, прошедшем с момента обострения, а также количестве и типе пораженных суставов.	
2. Рекомендуемые варианты первой линии для купирования острых приступов – колхицин (в течение 12 часов после начала обострения) в нагрузочной дозе 1 мг, затем, спустя 1 час, 0,5 мг в первый день и/или НПВС (в сочетании с ингибиторами протонного насоса, если это необходимо), пероральные ГКС (30-35 мг/день в преднизолоновом эквиваленте в течение 3-5 дней) или аспирация синовиальной жидкости и введение ГКС. Применения колхицина и НПВС следует избегать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Колхицин не следует назначать пациентам, получающим ингибиторы Р-гликопротеина и/или СYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин.	
3. У пациентов с частыми обострениями подагры и противопоказаниями к колхицину, НПВС и ГКС (пероральным и инъекционным) следует рассмотреть для лечения обострений блокаторы ИЛ-1. Текущее инфекционное заболевание является противопоказанием для применения блокаторов ИЛ-1. Уратснижающую терапию следует отрегулировать для достижения целевого уровня МК в сыворотке крови после лечения обострения блокаторами ИЛ-1.	
4. Профилактика обострений должна быть подробно объяснена и обсуждена с пациентом. Профилактику рекомендуется проводить в течение первых 6 месяцев применения уратснижающей терапии. Рекомендуемое профилактическое лечение – колхицин по 0,5-1 мг/сут, доза должна быть уменьшена у пациентов с почечной недостаточностью. Пациентам и врачам необходимо знать о потенциальной нейротоксичности и/или мышечной токсичности при нарушении функции почек или проведении терапии статинами и одновременном профилактическом лечении колхицином. Следует избегать совместного назначения колхицина с ингибитором Р-гликопротеина и/или СYP3A4. Если имеется непереносимость колхицина или противопоказания к его использованию, следует рассмотреть профилактику низкими дозами НПВС при отсутствии противопоказаний.	
5. Уратснижающую терапию следует рассматривать и обсуждать с каждым пациентом с определенным диагнозом подагры с момента первых проявлений. Уратснижающая терапия показана всем пациентам с рецидивирующими обострениями, тофусами, уратной артропатией и/или нефролитиазом. Иницировать уратснижающую терапию рекомендуется непосредственно после установления диагноза у пациентов молодого возраста (моложе 40 лет) или с очень высоким сывороточным уровнем МК (> 8,0 мг/дл, 0,48 ммоль/л) и/или сопутствующими заболеваниями (почечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью). Пациенты с подагрой должны получать подробную информацию и участвовать в принятии решения по использованию уратснижающей терапии.	
6. Пациентам, получающим уратснижающую терапию, следует контролировать сывороточный уровень МК и поддерживать его на уровне < 6 мг/дл (0,36 ммоль/л). Для ускорения растворения кристаллов пациентам с тяжелой подагрой (тофусами, хронической артропатией, частыми приступами) рекомендуется более низкий целевой уровень МК (< 5 мг/дл, 0,30 ммоль/л) до полного растворения кристаллов и разрешения подагры. Поддерживать сывороточный уровень МК < 3 мг/дл не рекомендуется в течение длительного времени.	
7. Следует начинать лечение уратснижающими средствами с низкой дозы, а затем титровать до достижения целевых значений сывороточного уровня МК. Уровень МК < 6 мг/дл (0,36 ммоль/л) следует поддерживать на протяжении всей жизни.	
8. Пациентам с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендуется как первая линия уратснижающей терапии, начиная с низкой дозы (100 мг/сут) с увеличением на 100 мг каждые 2-4 недели, если потребуются, для достижения целевого уровня урикемии. Если целевой уровень МК не может быть достигнут соответствующей дозой аллопуринола, его следует заменить на фебуксостат или урикозурик, или сочетать с урикозуриком. Фебуксостат или урикозурик назначаются при непереносимости аллопуринола.	
9. У пациентов с почечной недостаточностью максимальная доза аллопуринола должна быть скорректирована с учетом клиренса креатинина. Если целевой показатель уровня МК не может быть достигнут при использовании этой дозы, аллопуринол должен быть заменен на фебуксостат или назначен бензбромарон с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин.	
10. Пациентам с тяжелой изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, при которой уровень МК не может быть достигнут ни одним доступным ЛС в максимальной дозировке (включая комбинации), назначается пеглотиказа.	
11. При возникновении подагры у пациента, получающего петлевые или тиазидные диуретики, следует заменить мочегонное средство, если это возможно; для лечения артериальной гипертензии следует использовать лозартан или блокаторы кальциевых каналов; при гиперлипидемии применяются статины или фенофибрат.	

- al.] // *Nat. Genet.* – 2013 Feb. – Vol. 45, N 2. – P. 145–154.
16. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout / A. E. Hak [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010 Jul. – Vol. 69, N 7. – P. 1305–1309.
17. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study / H. K. Choi [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005 Apr. – Vol. 165, N 7. – P. 742–748.
18. Zhu, Y. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the Multiple Risk Factor Intervention Trial / Y. Zhu, Y. Zhang, H. K. Choi // *Rheumatology (Oxford)* – 2010 Dec. – Vol. 49, N 12. – P. 2391–2399.
19. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men / H. K. Choi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 Mar. – Vol. 350, N 11. – P. 1093–1103.
20. Choi, H. K. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study / H. K. Choi, G. Curhan // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010 Oct. – Vol. 92, N 4. – P. 922–927.
21. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study / S. Brudner [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2014 Jan. – Vol. 66, N 1. – P. 185–196.
22. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study / H. K. Choi [et al.] // *B. M. J.* – 2012 Jan. – Vol. 344. – P. d8190.
23. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem / L. Stamp [et al.] // *Drugs.* – 2005. – Vol. 65, N 18. – P. 2593–2611.
24. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? / R. J. Johnson [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013 Sep. – Vol. 28, N 9. – P. 2221–2228.
25. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk / M. Goicoechea [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010 Aug. – Vol. 5, N 8. – P. 1388–1393.
26. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial / D. Sircar [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2015 Dec. – Vol. 66, N 6. – P. 945–950.
27. Zhu, Y. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008 / Y. Zhu, B. J. Pandya, H. K. Choi // *Am. J. Med.* – 2012 Jul. – Vol. 125, N 7. – P. 679–687.
28. Anemia and the onset of gout in a population-based cohort of adults: Atherosclerosis Risk in Communities study / M. A. McAdams-DeMarco [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – Vol. 14, N 4. – P. R193.
29. Mariani, L. H. The renal manifestations of thyroid disease / L. H. Mariani, J. S. Berns // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 22–26.
30. Martillo, M. A. The crystallization of monosodium urate / M. A. Martillo, L. Nazzari, D. B. Crittenden // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2014 Feb. – Vol. 16, N 2. – P. 400.
31. Wilcox, W. R. Nucleation of monosodium urate crystals / W. R. Wilcox, A. A. Khalaf // *Ann. Rheum. Dis.* – 1975 Aug. – Vol. 34, N 4. – P. 332–339.
32. Барскова, В. Г. Диагностика подагрического артрита / В. Г. Барскова // *Рус. мед. журн.* – 2011. – Т. 19, № 10. – С. 614–617.
33. Nocturnal risk of gout flares / H. K. Choi [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015 Feb. – Vol. 67, N 2. – P. 555–562.
34. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / T. Neogi [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015 Oct. – Vol. 74, N 10. – P. 2557–2568.
35. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis / N. Dalbeth [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010 May. – Vol. 62, N 5. – P. 1549–1556.
36. Schlesinger, N. Serum urate during acute gout / N. Schlesinger, J. M. Norquist, D. J. Watson // *J. Rheumatol.* – 2009 Jun. – Vol. 36, N 6. – P. 1287–1289.
37. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray / T. Rettenbacher [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2008 Mar. – Vol. 18, N 3. – P. 621–630.
38. Gentili, A. The advanced imaging of gouty tophi / A. Gentili // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2006 Jun. – Vol. 8, N 3. – P. 231–235.
39. Imaging in gout and other crystal-related arthropathies / P. Omoumi [et al.] // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2016 Nov. – Vol. 42, N 4. – P. 621–644.
40. Choi, H. K. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study / H. K. Choi, X. Gao, G. Curhan // *Arch. Intern. Med.* – 2009 Mar. – Vol. 169, N 5. – P. 502–507.
41. Towiwat, P. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout / P. Towiwat, Z. G. Li // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2015 Jun. – Vol. 18, N 5. – P. 495–501.
42. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks / Y. Zhang [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012 Dec. – Vol. 64, N 12. – P. 4004–4011.
43. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia / D. Khanna [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2012 Oct. – Vol. 64, N 10. – P. 1431–1446.
44. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study / F. Perez-Ruiz [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006 Oct. – Vol. 55, N 5. – P. 786–790.
45. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial / M. A. Becker [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2010. – Vol. 12, N 2. – P. R63.
46. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis / D. Khanna [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2012 Oct. – Vol. 64, N 10. – P. 1447–1461.
47. High versus low dosing of oral colchicines for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicines study / R. A. Terkeltaub [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010 Apr. – Vol. 62, N 4. – P. 1060–1068.
48. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017 Jan. – Vol. 76, N 1. – P. 29–42.

Поступила 25.10.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

- Neogi T. Gout. *Ann Intern Med.* 2016 Jul 5;165(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201607050
- Newberry SJ, Fitzgerald JD, Motala A, Booth M, Maglione MA, Han D, et al. Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):27-36. doi: 10.7326/M16-0462
- Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Adv Res.* 2017 Sep;8(5):495-511. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.008
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Nov;11(11):649-62. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91
- Pascart T, Oehler E, Flipo RM. Gout in French Polynesia: a survey of common practices. *Joint Bone Spine.* 2014 Jul;81(4):374-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.007
- Tu FY, Lin GT, Lee SS, Tung YC, Tu HP, Chiang HC. Prevalence of gout with comorbidity aggregations in southern Taiwan. *Joint Bone Spine.* 2015 Jan;82(1):45-51. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.07.002
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Aug;3(8):443-9. doi: 10.1038/ncprheum0556
- Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide. *Reumatol Clin.* 2013 Mar-Apr;9(2):94-100. doi: 10.1016/j.reuma.2012.06.014
- Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):960-6.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3136-41. doi: 10.1002/art.30520
- Li C, Martin BC, Cummins DF, Andrews LM, Frech-Tamas F, Yadao AM. Ambulatory resource utilization and cost for gout in United States. *Am J Pharm Benefits.* 2013 Mar-Apr;5(2):e46-e54.
- Duskin-Bitan H, Cohen E, Goldberg E, Shochat T, Levi A, Garty M, et al. The degree of asymptomatic hyperuricemia and the risk of gout. A retrospective analysis of a large cohort. *Clin Rheumatol.* 2014 Apr;33(4):549-53. doi: 10.1007/s10067-014-2520-7
- Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987 Mar;82(3):421-6.
- Singh JA, Hodges JS, Toscano JP, Asch SM. Quality of care for gout in the US needs improvement. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;57(5):822-9. doi: 10.1002/art.22767
- Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet.* 2013 Feb;45(2):145-54. doi: 10.1038/ng.2500
- Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jul;69(7):1305-9. doi: 10.1136/ard.2009.109884
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the Health Professionals Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 11;165(7):742-8. doi: 10.1001/archinte.165.7.742
- Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Dec;49(12):2391-9. doi: 10.1093/rheumatology/keq256
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004 Mar;350(11):1093-103. doi: 10.1056/NEJMoa035700
- Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2010 Oct; 92(4): 922-927. doi: 10.3945/ajcn.2010.29565
- Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jan;66(1):185-96. doi: 10.1002/art.38203
- Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012 Jan;344:d8190. doi: 10.1136/bmj.d8190
- Stamp L, Searle M, O'Donnell J, Chapman P. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem. *Drugs.* 2005;65(18):2593-611.
- Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Sep;28(9):2221-8. doi: 10.1093/ndt/gft029
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;5(8):1388-93. doi: 10.2215/CJN.01580210
- Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015 Dec;66(6):945-50. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012 Jul;125(7):679-687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Coresh J, Baer AN. Anemia and the onset of gout in a population-based cohort of adults: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R193. doi: 10.1186/ar4026
- Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jan;23(1):22-6. doi: 10.1681/ASN.2010070766
- Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Feb;16(2):400. doi: 10.1007/s11926-013-0400-9
- Wilcox WR, Khalaf AA. Nucleation of monosodium urate crystals. *Ann Rheum Dis.* 1975 Aug;34(4):332-9.
- Barskova VG. Diagnosis of gouty arthritis. *Rus Med Zhurn.*

- 2011;19(1):614-7. (In Russ.)
33. Choi HK, Niu J, Neogi T, Chen CA, Chaisson C, Hunter D, et al. Nocturnal risk of gout flares. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Feb;67(2):555-62. doi: 10.1002/art.38917
34. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct;74(10):1789-98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
35. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1549-56. doi: 10.1002/art.27356
36. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1287-9. doi: 10.3899/jrheum.080938
37. Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, Ulmer H, Hartig F, Klotz W, et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol.* 2008 Mar;18(3):621-30. doi: 10.1007/s00330-007-0802-z
38. Gentili A. The advanced imaging of gouty tophi. *Curr Rheumatol Rep.* 2006 Jun;8(3):231-5.
39. Omoumi P, Zufferey P, Malghem J, So A. Imaging in gout and other crystalrelated arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Nov;42(4):621-644. doi: 10.1016/j.rdc.2016.07.005
40. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2009 Mar;169(5):502-7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.606
41. Towiwat P, Li ZG. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout. *Int J Rheum Dis.* 2015 Jun;18(5):495-501. doi: 10.1111/1756-185X.12622
42. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):4004-11. doi: 10.1002/art.34677
43. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772
44. Perez-Ruiz F, Atxotegi J, Hernando I, Calabozo M, Nolla JM. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct 15;55(5):786-90. doi: 10.1002/art.22232
45. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63. doi: 10.1186/ar2978
46. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Oct;64(10):1447-61. doi: 10.1002/acr.21773
47. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicines for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicines study. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1060-8. doi: 10.1002/art.27327
48. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707

Submitted 25.10.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor 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: makarenkoe@tut.by – Макаренко Елена Владимировна.

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: makarenkoe@tut.by – Elena V. Makarenko.

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

МАКАРЕНКО Е.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 23-34.

IRRITABLE BOWEL SYNDROME: DIETETIC RECOMMENDATIONS AND PRINCIPLES OF TREATMENT

MAKARENKO E.V.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(6):23-34.

Резюме.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных расстройств. Заболевание характеризуется болью в животе в сочетании с изменением частоты и характера стула и вздутием живота. Выделение клинических подтипов СРК (СРК с запором, СРК с диареей, смешанный СРК и неклассифицированный СРК) базируется на вариантах нарушения функции кишечника. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с СРК основываются на положениях Римского IV консенсуса и Британской диетической ассоциации, опубликованных в 2016 г. Лечение СРК осуществляется с учетом клинических проявлений заболевания и включает такие лекарственные средства, как спазмолитики, слабительные, антидиарейные, антагонисты 5-гидрокситриптамина-3-рецепторов, антидепрессанты, а также воздействие на микрофлору кишечника. *Ключевые слова:* синдром раздраженного кишечника, рекомендации по диагностике, лечению и питанию.

Abstract.

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common gastrointestinal disorders. The disease is characterized by the abdominal pain combined with the changes in the frequency and characteristics of the stool and bloating. The singling out of clinical subtypes of IBS (IBS with constipation, IBS with diarrhea, mixed IBS and unclassified IBS) is based on the variants of bowel function disturbance. The recommendations concerning the diagnosis and treatment of IBS patients are based on the guidelines of the Roman IV Consensus and the British Dietetic Association published in 2016. The treatment of IBS is carried out taking into account the clinical manifestations of the disease and includes such drugs as antispasmodics, laxatives, antidiarrheals, antagonists of 5-hydroxytryptamine-3-receptors, antidepressants, as well as gut microflora manipulation.

Key words: irritable bowel syndrome, recommendations for diagnosis, treatment and nutrition.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) характеризуется болями в животе, вздутием живота и изменением частоты и характера стула. Проявления заболевания варьируют от легкой степени до тяжелого изнуряющего состояния. Распространенность СРК в мире колеблется от 1,1% до 45% в зависимости от региона. В большинстве стран Европы и США частота встречаемости этой патологии состав-

ляет 5-10% [1]. СРК чаще болеют молодые пациенты и женщины. Потенциальные патогенетические механизмы включают генетические факторы, изменение состояния иммунной системы, кишечной микробиоты, подвижности кишечника, висцеральной гиперчувствительности, функциональные нарушения центральной нервной системы и психосоциальные факторы [2, 3].

Диагностика СРК

Несмотря на то, что симптомы заболевания различаются у каждого конкретного пациента, характерными жалобами для СРК являются боль в животе или чувство дискомфорта в сочетании с нарушением функции кишечника.

Изменение частоты стула (> 3 дефекаций в день или < 3 в неделю), чрезмерное натуживание во время дефекации или неотложность, чувство неполного опорожнения кишечника, избыточное газообразование и метеоризм являются наиболее частыми, но неспецифичными проявлениями у пациентов с СРК. Типично усиление симптомов после еды. В том случае, если желудочно-кишечные симптомы то усиливаются, то ослабевают в течение более чем 2-х лет, а обострения провоцируются психосоциальным стрессом – следует заподозрить у пациента СРК. Другие функциональные желудочно-кишечные расстройства (например, неязвенная диспепсия), а также функциональные внекишечные проявления, такие как синдром хронической усталости, фибромиалгия, нарушения сна и психоэмоциональные расстройства часто ассоциированы с СРК [3, 4].

Классификация подтипов СРК

Выделяют четыре варианта СРК в зависимости от характера нарушений дефекации: 1) СРК с преобладанием запора (СРК-З), 2) СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), 3) смешанный СРК (СРК-М) и неклассифицированный СРК (СРК-Н). Определение подтипа СРК базируется на оценках, сделанных пациентом в течение 14 дней без приема лекарственных средств (ЛС) [5]. Выявление у пациента одного из этих вариантов имеет значение для выбора тактики лечения. Тем не менее, следует учесть, что индивидуальные проявления заболевания могут меняться с течением времени [3].

Диагностические критерии СРК

Диагностика СРК базируется на критериях, известных как Римские [6]. Последняя их версия (Рим IV) была опубликована в мае 2016 г. [5, 7]. В соответствии с указанными критериями СРК определяется как рецидивирующая абдоминальная боль, ассоциированная с изменением формы и/или частоты стула. Термин «абдоминальный дискомфорт», который присутствовал в Римских III критериях, удален в связи с неоднозначностью.

Римские IV критерии характеризуют СРК как нарушение взаимодействия кишечника с мозгом (disorder of gut–brain interaction, DGBI), отличающееся от функциональных желудочно-кишечных расстройств [3].

Симптомы СРК в соответствии с Римским IV консенсусом заключаются в следующем:

периодическая боль в животе, при среднем значении ≥ 1 дня в неделю в предшествующие 3 мес, связанная с ≥ 2 следующими симптомами:

- дефекация;
- изменение частоты стула;
- изменение формы стула (появившееся).

Критерии должны присутствовать у пациента в предшествующие 3 мес перед постановкой диагноза с первым появлением симптомов в течение ≥ 6 мес.

Проведенная оценка показала, что чувствительность Римских IV критериев варьирует от 69% до 96%, а специфичность – от 72% до 85%. Основным недостатком этих оценок является отсутствие «золотого стандарта» для диагноза СРК [3].

При диагностике СРК необходимо исключить органические заболевания кишечника, проявлениями которых являются симптомы тревоги или «красного флага», такие как снижение массы тела, частые ночные пробуждения из-за желудочно-кишечных симптомов, наличие крови в стуле, случаи семейного полипоза, рака толстой кишки или воспалительных заболеваний кишечника в семье пациента, недавнее применение антибиотиков, лихорадка, впервые возникшие и прогрессирующие симптомы, начавшиеся после достижения 50 лет, пальпируемое образование в брюшной полости, положительная реакция на скрытую кровь в кале и увеличение лимфатических узлов. Следует понимать, что симптомы тревоги на ранней стадии опухоли толстой кишки отсутствуют [3, 5, 6].

В том случае, если клинические проявления у пациента соответствуют диагностическим критериям, отсутствуют симптомы тревоги по данным анамнеза и физикального обследования, патологические изменения в общем, биохимическом анализе крови и анализе кала на скрытую кровь, риск органического заболевания может составлять всего 1-3% [3].

Физикальное обследование пациентов с СРК

Типичная жалоба пациентов – боль в животе с преимущественной локализацией в нижних

отделах. Ее отсутствие ставит под сомнение диагноз СРК. Боль четко ассоциируется с нарушением функции кишечника (запором или диареей) и уменьшается после дефекации. Описание кишечной боли пациентом обычно красочное, с детализацией своих ощущений. Во время сна болевая симптоматика, как правило, отсутствует.

Физикальное обследование пациентов с СРК обычно не выявляет существенных патологических изменений. Может присутствовать небольшая болезненность при пальпации живота. Пальцевое ректальное исследование позволяет оценить вероятность асинергической дефекации, которая характеризуется парадоксальным сокращением ректального сфинктера на натуживание и аномальное опущение промежности у пациентов с запором, а также исключить рак прямой кишки [8]. Такие проявления, как лихорадка, потеря массы тела, увеличение лимфатических узлов, пальпируемое образование в брюшной полости и гепатоспленомегалия, требуют пересмотра диагноза СРК и поиска альтернативной патологии [3].

Лабораторная и инструментальная диагностика СРК

Лабораторные методы исследования

Специальные диагностические тесты для СРК отсутствуют. Для исключения органической патологии кишечника у пациентов с клиническими проявлениями СРК необходимо назначить общий и биохимический анализ крови и определить уровень С-реактивного белка в сыворотке крови. В том случае, если у врача в ходе физикального обследования появляется подозрение в отношении патологии щитовидной железы, необходимо провести дополнительное инструментальное и лабораторное обследование. У пациентов с диареей целесообразно исключить целиакию, оценив уровень антител к тканевой трансглутаминазе и антител к глиадину в связи с тем, что по данным проведенного мультицентрового исследования распространенность целиакии при СРК была заметно выше, чем в контрольной группе [9].

Микробиологическое исследование кала у пациентов с СРК выполнять нецелесообразно. Определение инфекции *Clostridium difficile* в образцах стула должно быть сделано у тех пациентов с СРК-Д, которые недавно получали антибиотиков. Оценка кала на присутствие гельминтов и паразитов может быть полезной у пациентов, побывавших в регионах с неблагоприятной в плане

гигиены обстановкой. В тех случаях, когда пациент сообщает врачу о диарее с наличием обильного водянистого стула, важно оценить его объем за 24 часа. Нормальный объем стула составляет 200 мл или менее в день. Объем стула, превышающий 350-400 мл не характерен для СРК, и это требует исключения другой патологии кишечника. Определение фекального кальпротектина позволяет идентифицировать пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и злокачественными новообразованиями, имитирующими клиническую картину СРК [10]. Недавний систематический обзор показал, что уровень фекального кальпротектина меньше 40 мкг/г исключает воспалительные заболевания кишечника у пациентов с СРК [3, 8].

Инструментальные методы исследования

При отсутствии у пациента симптомов тревоги, отклонений в анализах крови и наличии диагностических критериев СРК рутинное выполнение дополнительных инвазивных исследований не рекомендуется [11, 12]. Показанием для колоноскопии является подозрение на злокачественное новообразование или воспалительное заболевание кишечника, а также возраст пациента старше 50-55 лет. Основанием для такого исследования может быть также скрининг рака толстой кишки, особенно в странах, где имеются такие программы. Диагностические возможности методов визуализации при СРК ограничены, и необходимость их выполнения возникает только при проведении дифференциальной диагностики.

Значение диетических модификаций в менеджменте пациентов с СРК

Не было доказано, что модификация диеты приводит к уменьшению симптомов СРК, в то же время необходимо учитывать, какие конкретные пищевые продукты вызывают усиление проявлений заболевания [3]. О продуктах питания как триггерах заболевания сообщают девять из 10 пациентов с СРК [13, 14], а две трети из них прибегают к пищевым ограничениям для смягчения клинических проявлений болезни [15]. По этой причине изменение характера питания является важным компонентом лечения СРК [13].

По результатам исследований установлено, что нерегулярное питание, недостаточное употребление фруктов и овощей и более частое потребление фаст-фудов может быть связано с усилением симптомов СРК [13, 16]. Несмотря на

то, что отсутствует доказательная база, целесообразно оценить привычки питания пациента и дать рекомендации по использованию здоровой сбалансированной пищи и регулярному питанию (завтрак, обед и ужин). Правильное питание включает достаточное количество времени для приема пищи, есть следует сидя, тщательно пережевывать пищу и не есть поздно вечером [3, 13].

Пациенты с СРК часто сообщают, что употребление алкоголя, а также напитков, содержащих кофеин, пряная и жирная пища провоцируют усиление симптомов заболевания [17]. Алкоголь оказывает влияние на моторику желудочно-кишечного тракта, всасывание пищи и проницаемость слизистой оболочки кишечника [18]. Кофеин увеличивает секрецию соляной кислоты и двигательную активность толстой кишки [3, 13, 19]. Капсаицин является активным компонентом острого перца, и в составе острой пищи он отвечает за ускорение транзита по желудочно-кишечному тракту посредством воздействия на транзиторный рецепторный потенциал ваниллоида-1 (transient receptor potential vanilloid-1), вызывает чувство жжения и боль в животе [20]. При попадании непосредственно в двенадцатиперстную кишку жирная пища стимулирует гастроколитический рефлекс, длительный и чрезмерный у отдельных пациентов с СРК [21]. Кроме того, жир влияет на моторику тонкой кишки [22]. Некоторые из этих механизмов могут объяснить, почему эти пищевые компоненты усугубляют симптомы СРК [3].

В связи с этим необходимо рекомендовать пациентам не употреблять в пищу избыточное количество жиров, которые могут привести к задержке газов. Необходимо ограничивать потребление таких продуктов, как бобы и капуста, которые с трудом перевариваются, что может привести к ферментации и газообразованию. Нежелательно избыточное употребление газированных напитков и напитков с высоким содержанием кофеина, особенно пациентам с СРК-3 [23].

Большинству пациентов с СРК не рекомендуют соблюдение аглютеновой диеты или использование продуктов с низким содержанием FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols – ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов). Потребление FODMAP должно быть ограничено у пациентов, которых беспокоит избыточное газообразование, сопровождающееся вздутием живота или метеоризмом, но доказательств положительного влияния таких

диетических ограничений недостаточно [3, 5]. К FODMAP относятся фруктоза, лактоза, ксилит и сорбит, плохо ферментирующиеся и всасывающиеся в тонкой кишке. Продуктами с высоким содержанием FODMAP являются молочные продукты, такие фрукты, как яблоки, груши, вишня, малина, ежевика, арбуз, нектарины, персики, абрикосы, сливы, чернослив, хурма, манго, папайя и консервированные фрукты. К овощам с высоким содержанием FODMAP относятся артишок, спаржа, горох, капуста, лук-шалот, лук-порей, чеснок, цветная капуста, тыква, зеленый перец, грибы и злаки (пшеница, рожь, ячмень). Из алкогольных напитков – ром. Продуктами с невысоким содержанием FODMAP являются безлактозные молочные продукты, бананы, черника, клубника, дыня, грейпфрут, лимон, лайм, виноград, киви, ананас, ревень, авокадо, красный перец, морковь, салат, шпинат, помидоры, баклажаны, картофель, маслины, сельдерей и укроп [5].

Недостаточное употребление пищевых волокон может способствовать запорам у пациентов с СРК-3. Увеличение потребления клетчатки (диетическое или дополнительное) часто рекомендуется в качестве терапии первой линии, несмотря на то, что связанное с пищевыми волокнами образование газа может усугублять вздутие живота и метеоризм у пациентов с СРК. Растворимые волокна, такие как поликарбофильные соединения, например, цитруцел (метилцеллюлоза), фиберцон (поликарбофил кальция) и подорожник предпочтительнее нерастворимых волокон, таких как отруби. Метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований с участием 906 пациентов выявил небольшое преимущество растворимых волокон при СРК. Относительный риск (ОР) составил 0,83% с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0,73-0,94, однако количество использованных волокон варьировало в разных исследованиях от 5 до 30 г/сут и продолжительность исследований была короткой (3-16 недель) [24].

Льняные семена являются полезным источником пищевых волокон, обеспечивающим 22,8 г диетического волокна на 100 г целых семян. Рекомендуется начинать их применение с 4-12 г в день с увеличением до 24 г в день при длительности использования до 6 месяцев. Употребление льняных семян всегда необходимо сочетать с приемом жидкости (150 мл жидкости на 12 г льняных семян). Льняные семена можно добавлять в другие продукты (например, йогурт, хлопья для завтрака, кашу, домашний хлеб, суп и

салат). Научный консультативный комитет по питанию (Scientific Advisory Committee on Nutrition, SACN) рекомендует пациентам с СРК увеличить потребление пищевых волокон до 30 г в день [13].

Практические рекомендации Британской диетической ассоциации (обновление 2016 года)

Разработка рекомендаций проводилась в соответствии с методологическими принципами и основанными на практике доказательствами в области питания (Practice-based Evidence in Nutrition, PEN) Глобальной и Британской диетической ассоциации (British Dietetic Association, BDA). Экспертная группа по разработке диетических рекомендаций (IBS dietetic guideline review group, IBS-DGRG) была сформирована из 12 зарегистрированных диетологов, относящихся к специализированной гастроэнтерологической группе BDA (BDA Gastroenterology Specialist Group), при этом для наиболее адекватной оценки более опытные участники объединились с менее опытными ее членами [13].

Первые рекомендации BDA по лечению СРК были опубликованы в 2012 году [25]. После получения результатов проведенных исследований, анализа их результатов и определения роли диеты в терапии СРК рекомендации были обновлены [13].

Выбранные экспертами BDA темы касались здорового питания и образа жизни (употребления алкоголя, напитков, содержащих кофеин, пряной пищи, элиминационной диеты, употребления жиров, жидкостей и особенностей питания), молока и молочных продуктов, пищевых волокон, ферментируемых углеводов, глютен, пробиотиков и элиминационных диет/пищевой гиперчувствительности. Восемьдесят шесть исследований были критически оценены для получения 46 доказательных положений, 15 клинических рекомендаций и четырех научных рекомендаций (табл. 1). Диетический алгоритм при СРК был упрощен до первой линии (здоровое питание, которое может быть рекомендовано любым специалистом в области здравоохранения) и второй линии (употребление пищевых продуктов с низким содержанием FODMAP) как назначение диетолога [13].

Нефармакологические методы лечения СРК

Нефармакологические вмешательства мо-

гут быть эффективны в сокращении симптомов СРК и заключаются в информировании пациентов о физиологических причинах их заболевания. Психотерапия имеет ключевое значение в лечении. Необходимо успокоить пациента и убедить его в том, что симптомы заболевания не вызваны опасным для жизни расстройством, объяснить роль психосоциальных стрессов [3]. Это способствует повышению эффективности лечения.

Регулярные физические упражнения являются важным компонентом коррективной образа жизни, и должны быть рекомендованы пациентам с СРК [26]. Приветствуется такая физическая нагрузка, как ходьба, т.к. она позволяет уменьшить симптомы СРК, вздутие живота и газообразование [27]. Пациентам с СРК показаны также занятия йогой.

Сочетание психологических расстройств с СРК повлекло за собой исследование эффективности нескольких методов поведенческой терапии для уменьшения клинических проявлений заболевания. Несмотря на неоднозначные долгосрочные результаты лечения, показано, что когнитивно-поведенческая терапия, психотерапия и гипнотерапия были более эффективны, чем стандартные методы облегчения симптомов СРК (низкий уровень доказательства) [28]. Установлена эффективность когнитивно-поведенческой терапии, во время которой пациенты обучаются методам изменения своего поведения и отношения к заболеванию. Она позволяет улучшить качество жизни пациентов, уменьшить степень выраженности симптомов СРК, особенно восприятие боли, устранить сопутствующую депрессию и тревожные расстройства [3].

Фармакологические методы лечения СРК

Современные фармакологические методы лечения направлены на улучшение одного или более преобладающих симптомов, таких как боль в животе, метеоризм, запор или диарея.

Спазмолитики

Спазмолитики назначаются по мере необходимости в качестве метода первой линии для купирования спазмов и колик в животе, связанных с СРК. Несмотря на фармакологическое разнообразие антиспазматических средств, все они уменьшают боль, сокращение гладкой мускулатуры и могут влиять на висцеральную гиперчувствительность [29]. Применяют дицикломин в

Таблица 1 – Рекомендации Британской диетической ассоциации 2016 г. [13]

Анализируемый параметр	Рекомендации	Градация доказательности PEN
1. Здоровое питание и образ жизни		
Алкоголь	Оцените потребление и признаки злоупотребления алкоголем. Обеспечьте, чтобы употребление алкоголя соответствовало национальному уровню безопасного потребления алкоголя	C
Кофеин	Недостаточные доказательства для рекомендации (2016)	D
Пряная пища	Если симптомы связаны с употреблением острой пищи (ограниченные исследования) (2016)	C
Жир	Если симптомы возникают во время или после приема пищи, оцените употребление жира и убедитесь, что оно соответствует национальным руководящим принципам по здоровому питанию (2016)	C
Жидкость	Нет доказательств для рекомендации (2016)	
Диетические привычки	Недостаточные доказательства для рекомендации (2016)	D
2. Ограничение молока и молочных продуктов	Пациентам с СРК, у которых подозревается чувствительность к молоку, а водородный дыхательный тест на лактозу недоступен, рекомендуется провести пробный период диеты с низким содержанием лактозы. Это особенно полезно в этнических группах с высокой распространенностью первичного дефицита лактозы (2012)	D
	Используйте диету с низким содержанием лактозы для лечения людей с положительным водородным дыхательным тестом на лактозу (2012)	D
3 Модификация диеты с учетом использования пищевых волокон	Избегайте использования в качестве диетических добавок пшеничных отрубей для лечения СРК. Пациентам не следует повышать потребление пшеничных отрубей выше их обычного диетического использования (2012)	C
	Для людей с СРК-3 попробуйте добавление льняных семян до 2 столовых ложек в день в течение трех месяцев для оценки эффекта. Уменьшение запора, болей в животе и вздутия живота при добавлении льняного семени может быть постепенным (2016)	D
4 Ферментируемые углеводы	Для людей с СРК рассмотрите диету с низким содержанием FODMAP, чтобы уменьшить боль в животе, вздутие живота и/или диарею в течение минимум 3 или 4 недель. Если в течение 4 недель строгого соблюдения диеты не наблюдается уменьшения симптомов, то вмешательство должно быть прекращено и необходимо рассмотреть другие терапевтические варианты (2016)	B
	Могут существовать индивидуальные уровни толерантности к FODMAP. Плановое и последовательное повторное добавление продуктов с высоким содержанием FODMAP определит, какие продукты можно повторно включить в рацион и какие у пациента индивидуальные уровни толерантности к ним (2016)	D
5. Глютен	В настоящее время не рекомендуется устранение симптомов СРК с использованием аглюиновой диеты (2016 г.)	D
6. Пробиотические продукты, уменьшающие симптомы СРК	Проинформируйте, что пробиотики вряд ли окажут существенную пользу при СРК. Однако если пациенты предпочитают пробовать пробиотики, рекомендуется выбирать по одному продукту и контролировать его эффект. Их необходимо апробировать минимум 4 недели в дозе, рекомендованной изготовителем (2016)	B
	Прием пробиотического продукта считается безопасным при СРК (2016)	B
7. Элиминационная диета / пищевая гиперчувствительность	Неспецифические элиминационные диеты не рекомендуются для уменьшения симптомов СРК (2016)	D

Примечание: уровень А – вывод подтверждается хорошими доказательствами; уровень В – вывод подтверждается достаточно убедительными доказательствами; уровень С – вывод подтверждается ограниченным доказательством или мнением эксперта; уровень D – данные ограничены; PEN – Practice-based Evidence in Nutrition (основанные на практике доказательства в области питания); FODMAP – ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы.

дозе 10-20 мкг 4 раза в сутки, отилония бромид – по 40-80 мг 3-4 раза в сутки, мебеверин – 135 мг 3 раза в сутки [5]. Регулярное использование спазмолитиков у пациентов с запорами может быть ограничено из-за антихолинергического эффекта. Несмотря на то, что эти ЛС часто рекомендуют для лечения постпрандиальных симптомов СРК, это не было оценено в клинических исследованиях. Наиболее распространенные побочные реакции – сухость во рту, головокружение и нечёткость зрения [3].

Метаанализ 22 рандомизированных клинических исследований с участием 2893 пациентов, в которых оценивались эффекты 12 спазмолитиков, показал, что эти ЛС оказывали клинически значимый эффект по уменьшению глобальных симптомов и боли в животе (ОР – 0,74; 95% ДИ: 0,59-0,93). Эффект конкретных ЛС было трудно интерпретировать с учетом небольшого числа исследований, оценивающих каждый препарат в отдельности. Несмотря на низкий уровень доказательств, этот метаанализ подтверждает целесообразность назначения спазмолитиков при СРК [30].

Антидепрессанты

Антидепрессанты в низких дозах рекомендуются пациентам, рефрактерным к назначению спазмолитиков и диетическим модификациям.

Трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина обычно используются для лечения депрессии, тревожных расстройств и нейропатической боли. При СРК механизм действия этих ЛС неясен [31]. Их можно принимать несколько недель подряд, а необходимая доза намного ниже, чем та, что используется для лечения депрессии. Трициклические антидепрессанты могут сочетаться со спазмолитиками и, если их принимать на ночь, могут улучшить сон. Лечение этими ЛС начинают в низких дозах с постепенным ее увеличением. Дезипрамин назначается в дозе 25-100 мг на ночь, amitriptилин – 50-100 мг на ночь [5]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут быть наиболее полезны при СРК в сочетании с депрессией и могут помочь в улучшении восприятия пациентом симптомов заболевания и общего самочувствия [3]. Рекомендуемые дозы пароксетина составляют 10-40 мг в сутки, сертралина – 25-100 мг в сутки, циталопрама – 10-40 мг в сутки ежедневно [5].

Систематический обзор 8 рандомизированных клинических исследований с низким доказа-

тельным уровнем, в которых оценивался эффект различных трициклических антидепрессантов (амитриптилина, дезипрамина, тримипрамина, имипрамина и доксемина) у 523 человек с несколькими подтипами СРК показал улучшение общего самочувствия пациентов и уменьшение боли в животе. Побочные эффекты, такие как сухость во рту и сонливость, часто приводили к отмене лечения [32].

Воздействие на кишечную микрофлору

Выявленные изменения кишечной микрофлоры и избыточный бактериальный рост в тонкой кишке у пациентов с СРК могут играть определенную роль в появлении клинических симптомов заболевания [33]. Применение рифаксимины, который является плохо абсорбируемым антибиотиком, приводит к уменьшению вздутия живота и симптомов СРК [32]. В отличие от других методов лечения, которые применяются ежедневно, рифаксимин назначается по 550 мг 3 раза в день в течение 14 дней. Его эффективность может со временем уменьшаться, что требует повторного назначения.

Пробиотики могут оказывать эффект путем прямого изменения микробиоты или косвенно, посредством влияния на иммунную систему, но их точный механизм действия еще не известен [33]. Показано, что пробиотики оказывают умеренный положительный эффект на общее состояние пациентов, способствуют уменьшению боли в животе, метеоризма и вздутия живота [34]. Однако, несмотря на многочисленные рандомизированные клинические исследования и метаанализы, отсутствуют убедительные доказательства эффективности пробиотиков при лечении СРК [35].

Лечение пациентов с СРК-3

У пациентов с СРК-3 осмотические слабительные могут способствовать увеличению частоты самостоятельных опорожнений кишечника и уменьшать симптомы запора [36]. Гипертонические осмотические слабительные, такие как гидроксид магния, цитрат магния и фосфат натрия, притягивают воду в кишечник, поэтому их следует использовать с осторожностью у пожилых людей и пациентов с почечной недостаточностью из-за возможных электролитных нарушений и обезвоживания. Лактулозу, которая также

является осмотическим слабительным, не рекомендуется использовать пациентам с СРК, потому что она изменяет микрофлору толстой кишки и способствует чрезмерному газообразованию. Полиэтиленгликоль является длинноцепочечным полимером оксида этилена, крупной молекулой, которая задерживает воду в толстой кишке, смягчает стул и увеличивает количество дефекаций. Он рекомендуется для краткосрочного (2-недельного) лечения у взрослых и детей с эпизодическими запорами и может назначаться пациентам с СРК в дозе 17-34 г/сут [5, 36]. Полиэтиленгликоль считается безопасным и эффективным ЛС для умеренного и сильного запора при использовании ежедневно или по мере необходимости.

Используемый за рубежом линаклотид – минимально абсорбируемый пептид, агонист С-рецепторов к гуанилатциклазе, который увеличивает секрецию из кишечных CFTR-каналов, стимулирует секрецию жидкости в кишечник и ускоряет транзит. В зависимости от дозы, в течение недели линаклотид увеличивает частоту завершённых дефекаций, размягчает консистенцию стула, уменьшает натуживание, а также оказывает обезболивающий эффект [37]. Линаклотид назначают по 290 мкг в сутки. Может использоваться как терапия второй линии у пациентов с умеренными и тяжёлыми симптомами СРК в том случае, если слабительные оказались неэффективными. Продолжительность максимального эффекта по облегчению боли в животе может составлять до 12 недель. Самым частым побочным эффектом, связанным с лечением, является диарея.

Линаклотид оценивался в трёх рандомизированных клинических исследованиях с высоким доказательным уровнем, в которых принимали участие 1773 пациента. Установлено, что у тех, кто получал линаклотид, существенно уменьшалась боль в животе, проявления запора, улучшилось общее самочувствие и качество жизни [32].

Лубипростон избирательно активирует хлоридные каналы типа 2, усиливает секрецию жидкости в просвет кишечника, не влияя на концентрацию электролитов в сыворотке крови, повышает моторику кишечника и облегчает пассаж каловых масс. Применяется в дозе 8 мкг два раза в день для лечения взрослых с СРК-3 [32].

Лечение пациентов с СРК-Д

Лоперамида гидрохлорид является препаратом первой линии для лечения диареи у па-

циентов с СРК-Д. Он стимулирует опиоидные μ -рецепторы нервных сплетений кишечника. В результате угнетается высвобождение ацетилхолина и простагландинов, что приводит к снижению пропульсивной двигательной активности кишечника и увеличению времени транзита его содержимого [38]. Его можно принимать по мере необходимости или в плановом порядке, в зависимости от тяжести и частоты симптомов. [3, 5]. Используется по 2-4 мг в сутки, при необходимости доза титруется до 16 мг в сутки [5]. Лоперамида гидрохлорид оценивался в двух небольших рандомизированных клинических исследованиях с двойным слепым контролем [39] у пациентов с СРК. Он оказался эффективным в уменьшении диареи, но уровень доказательства был низким и отсутствовали данные в отношении его эффективности по уменьшению боли в животе. Не представлены данные о его безопасности, связанной с повторным использованием [32].

Алосетрона гидрохлорид является селективным антагонистом рецептора 5-гидрокситриптамина 3. Он уменьшает боль и диарею у пациентов с СРК-Д путем увеличения податливости толстой кишки и сокращения кишечного транзита. Использование алосетрона ограничивается применением у женщин с тяжёлыми симптомами СРК (частыми и сильными болями в животе или дискомфортом, частыми позывами на дефекацию или недержанием кала, потерей трудоспособности или ограничением ежедневной деятельности из-за СРК) и тех, кто не ответил на традиционную терапию [3]. Режим назначения – 0,5-1 мг 2 раза в сутки [5].

В восьми рандомизированных клинических исследованиях у 4227 пациентов с СРК-Д сравнивали эффективность алосетрона с плацебо и обнаружили уменьшение боли в животе (ОР – 0,83; 95% ДИ: 0,79-0,88). Два рандомизированных клинических исследования показали, что у 1506 пациентов произошло клинически значимое улучшение общего состояния [32].

Элуксадолин является новым агонистом μ - и κ -опиоидных рецепторов, а также антагонистом δ -опиоидного рецептора. Рекомендуемая доза составляет 100 мг внутрь два раза в день во время еды. Побочные эффекты включают тошноту, боль в животе, запор, панкреатит и дисфункцию сфинктера Одди [40]. Элуксадолин нельзя назначать пациентам с отсутствием желчного пузыря [3].

В трёх рандомизированных клинических исследованиях с участием 2427 пациентов проводилась терапия элуксадолином в дозе 75 или

100 мг дважды в сутки ежедневно. Установлено уменьшение боли в животе и улучшение консистенции стула, а также эпизодов неотложности и недержания кала в течение 3-месячного периода лечения [41].

Новые направления в лечении СРК

Исследуется несколько новых ЛС для лечения СРК, таких как рамосетрон (антагонист рецептора серотонина), плеканатид (агонист гуанилат-циклазы C), азидадолин (антагонист β -опиоидных рецепторов с периферическим анальгетическим эффектом), ибодутант (антагонист рецептора нейрокинина-2), AST-120 (энтеросорбент, связывающий желчные кислоты) и кетотифен (стабилизатор тучных клеток). Кроме того, апробируются такие методы лечения, как трансплантации кала и стимуляции крестцового нерва [3].

Эффективность лечения лекарственными травами

Пациенты с СРК часто пытаются использовать лекарственные травы для облегчения симптомов заболевания, но в клинических исследованиях оценивался эффект только некоторых из них, таких как STW5 (иберогаст), масло перечной мяты, Padma Lax (комплекс тибетских трав и минералов) и трав, используемых в традиционной китайской медицине.

Иберогаст содержит экстракты иберийки горькой, корня дягиля лекарственного, расторопши пятнистой, плодов тмина обыкновенного, чистотела майского, ромашки аптечной, солодки голой, Melissa лекарственной и мяты перечной. Клинически доказано, что иберогаст так же эффективен в лечении функциональной диспепсии и СРК, как прокинетики, но обладает значительно меньшим числом побочных эффектов [42]. Его рекомендуется принимать по 20 капель 3 раза в день перед едой или во время еды с небольшим количеством воды.

Масло перечной мяты ингибирует сокращение гладких мышц и оказывает спазмолитический эффект. В рандомизированных клинических исследованиях показано его превосходство в сравнении с плацебо по уменьшению боли в животе и улучшению общего состояния пациентов с СРК. Самой частой побочной реакцией была изжога [3]. Масло перечной мяты применяется в капсулах по 250-750 мг 2-3 раза в сутки [5].

Заключение

СРК является одной из часто встречающихся в практике терапевта и гастроэнтеролога патологий кишечника. Диагноз базируется на анамнезе и клинических проявлениях заболевания. Критерии диагноза СРК представлены в международном согласительном документе – Римском IV консенсусе. Выделяют следующие клинические подтипы заболевания: СРК с запором, СРК с диареей, смешанный СРК и неклассифицированный СРК. При обследовании пациентов необходимо исключить органическую патологию кишечника, которая сопровождается симптомами тревоги. Менеджмент СРК включает информирование пациентов о характере заболевания, рекомендации по изменению образа жизни (в том числе по питанию и управлению стрессом). Если изменения образа жизни не устраняют симптомы СРК и не облегчают состояние пациента, используется лекарственная терапия, включающая спазмолитики, слабительные, антидиарейные ЛС, антагонисты 5-гидрокситриптамина-3-рецепторов, антидепрессанты, а также воздействие на микрофлору кишечника.

Литература

1. Lovell, R. M. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a metaanalysis / R. M. Lovell, A. C. Ford // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012 Jul. – Vol. 10, N 7. – P. 712–721.
2. Camilleri, M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome / M. Camilleri // N. Engl. J. Med. – 2012 Oct. – Vol. 367, N 17. – P. 1626–1635.
3. Sultan, S. Irritable Bowel Syndrome / S. Sultan, A. Malhotra // Ann. Intern. Med. – 2017 Jun. – Vol. 166, N 11. – P. ITC81–ITC96.
4. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia / A. C. Ford [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010 May. – Vol. 8, N 5. – P. 401–409.
5. Пиманов, С. И. Функциональные желудочно-кишечные расстройства: Римский IV консенсус : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. – Витебск : ВГМУ, 2016. – 189 с.
6. Пиманов, С. И. Диагностика и лечение функциональной диспепсии с позиций Римского консенсуса / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2007. – № 1. – С. 3–7.
7. Drossman, D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV / D. A. Drossman // Gastroenterology. – 2016. – pii: S0016-5085(16)00223-72016.
8. A metaanalysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS / S. B.

- Menees [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015 Mar. – Vol. 110, N 3. – P. 444–454.
9. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls / B. D. Cash [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011 Oct. – Vol. 141, N 4. – P. 1187–1193.
10. Фекальный маркер язвенного колита / Е. И. Михайлова [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2007. – Т. 17, № 5. – С. 60–64.
11. Пиманов, С. И. Скрининговая диагностика рака ободочной кишки / С. И. Пиманов, Е. В. Вергасова, З. А. Лемешко // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2001. – Т. 11, № 6. – С. 15–23.
12. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome / L. M. Begtrup [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013 Aug. – Vol. 11, N 8. – P. 956–962.
13. British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update) / Y. A. McKenzie [et al.] // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2016 Oct. – Vol. 29, N 5. – P. 549–575.
14. Hayes, P. A. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management / P. A. Hayes, M. H. Fraher, E. M. Quigley // *Gastroenterol. Hepatol. (N Y).* – 2014 Mar. – Vol. 10, N 3. – P. 164–174.
15. Monsbakken, K. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences / K. Monsbakken, P. Vandvik, P. Farup // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2006 May. – Vol. 60, N 5. – P. 667–672.
16. Association between diet and lifestyle habits and irritable bowel syndrome: a case-control study / Y. B. Guo [et al.] // *Gut Liver.* – 2015 Sep. – Vol. 9, N 5. – P. 649–656.
17. The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (review) / M. El-Salhy [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2012 May. – Vol. 29, N 5. – P. 723–731.
18. Chronic alcohol consumption affects gastrointestinal motility and reduces the proportion of neuronal NOS-immunoreactive myenteric neurons in the murine jejunum / M. Bagyanszki [et al.] // *Anat. Rec. (Hoboken).* – 2010 Sep. – Vol. 293, N 9. – P. 1536–1542.
19. Is coffee a colonic stimulant? / S. S. Rao [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1998 Feb. – Vol. 10, N 2. – P. 113–118.
20. The effect of chilli on gastrointestinal transit / M. Horowitz [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1992 Jan-Feb. – Vol. 7, N 1. – P. 52–56.
21. Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS): effect of a low-fat intraduodenal infusion / M. P. Caldarella [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005 Feb. – Vol. 100, N 2. – P. 383–389.
22. Rectal tone, distensibility, and perception: reproducibility and response to different distensions / H. F. Hammer [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998 Mar. – Vol. 274, N 3, pt. 1. – P. G584–G590.
23. Eswaran, S. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome / S. Eswaran, J. Tack, W. D. Chey // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2011 Mar. – Vol. 40, N 1. – P. 141–162.
24. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and metaanalysis / P. Moayyedi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014 Sep. – Vol. 109, N 9. – P. 1367–1374.
25. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults / Y. A. McKenzie [et al.] // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2012 Jun. – Vol. 25, N 3. – P. 260–274.
26. Grundmann, O. Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: an integrative view / O. Grundmann, S. L. Yoon // *World J. Gastroenterol.* – 2014 Jan. – Vol. 20, N 2. – P. 346–362.
27. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating / A. Villoria [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006 Nov. – Vol. 101, N 11. – P. 2552–2557.
28. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014 Sep. – Vol. 109, N 9. – P. 1350–1365, quiz. 1366.
29. Interactions between symptom and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics) / I. L. Khalif [et al.] // *J. Gastrointest. Liver. Dis.* – 2009 Mar. – Vol. 18, N 1. – P. 17–22.
30. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome / L. Ruepert [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011 Aug. – P. CD003460.
31. Gershon, M. D. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders / M. D. Gershon, J. Tack // *Gastroenterology.* – 2007 Jan. – Vol. 132, N 1. – P. 397–414.
32. Chang, L. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome / L. Chang, A. Lembo, S. Sultan // *Gastroenterology.* – 2014 Nov. – Vol. 147, N 5. – P. 1149–1172.
33. Shanahan, F. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD challenges and controversies / F. Shanahan, E. M. Quigley // *Gastroenterology.* – 2014 May. – Vol. 146, N 6. – P. 1554–1563.
34. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis / A. C. Ford [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014 Oct. – Vol. 109, N 10. – P. 1547–1561, quiz. 1546, 1562.
35. Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? / N. Mazurak [et al.] // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2015 Oct. – Vol. 21, N 4. – P. 471–485.
36. McGraw, T. Safety of polyethylene glycol 3350 solution in chronic constipation: randomized, placebo-controlled trial / T. McGraw // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2016 Jul. – Vol. 9. – P. 173–180.
37. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate / J. Castro [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013 Dec. – Vol. 145, N 6. – P. 1334–1346.
38. Efskind, P. S. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome / P. S. Efskind, T. Bernklev, M. H. Vatn // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996 May. – Vol. 31, N 5. – P. 463–468.
39. Lavö, B. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome—a double-blind placebo controlled study / B. Lavö, M. Stenstam, A. L. Nielsen // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1987. – Vol. 130. – P. 77–80.
40. Eluxadoline benefits patients with irritable bowel syndrome with diarrhea in a phase 2 study / L. S. Dove [et al.] //

- Gastroenterology. – 2013 Aug. – Vol. 145, N 2. – P. 329–338.
41. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea / A. J. Lembo [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016 Jan. – Vol. 374, N 3. – P. 242–253.
42. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT₂, muscarinic M3, and opioid receptors / U. Simmen [et al.] // Phytomedicine. – 2006. – Vol. 13, suppl. 5. – P. 51–55.

Поступила 02.11.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a metaanalysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Jul;10(7):712-721.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
2. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med. 2012 Oct;367(17):1626-35. doi: 10.1056/NEJMr1207068
3. Sultan S, Malhotra A. Irritable Bowel Syndrome. Ann Intern Med. 2017 Jun;166(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC201706060
4. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 May;8(5):401-9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
5. Pimanov SI, Silivonchik NN. Functional gastrointestinal disorders: Rome IV consensus: posobie dlja vrachei. Vitebsk, RB: VGMU; 2016. 189 p. (In Russ.)
6. Pimanov SI, Makarenko EV. Diagnosis and treatment of functional dyspepsia from the standpoint of the Rome consensus. Consilium medicum Gastroenterologii. 2007;(1):3-7. (In Russ.)
7. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology. 2016 Feb. pii: S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
8. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A metaanalysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol. 2015 Mar;110(3):444-54. doi: 10.1038/ajg.2015.6
9. Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. Gastroenterology. 2011 Oct;141(4):1187-93. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.084
10. Mikhaylova EI, Pimanov SI, Voropaev EV, Timashova VR. Fecal marker of ulcerative colitis. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2007;17(5): 60-4. (In Russ.)
11. Pimanov SI, Vergasova EV, Lemeshko ZA. Diagnostic screening of colon cancer. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2001;11(6):15-23. (In Russ.)
12. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, Larsen PV, Schaffalitzky de Muckadell O, Bytzer P, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;11(8):956-62.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.038
13. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, et al. British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). J Hum Nutr Diet. 2016 Oct;29(5):549-75. doi: 10.1111/jhn.12385
14. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014 Mar;10(3):164-74.
15. Monsbakken K, Vandvik P, Farup P. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome – etiology, prevalence and consequences. Eur J Clin Nutr. 2006 May;60(5):667-72. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602367
16. Guo YB, Zhuang KM, Kuang L, Zhan Q, Wang XF, Liu SD. Association between diet and lifestyle habits and irritable bowel syndrome: a case-control study. Gut Liver. 2015 Sep 23;9(5):649-56. doi: 10.5009/gnl13437
17. El-Salhy M, Ostgaard H, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (review). Int J Mol Med. 2012 May;29(5):723-31. doi: 10.3892/ijmm.2012.926
18. Bagyánszki M, Krecsmarik M, De Winter BY, De Man JG, Fekete E, Pelckmans PA, et al. Chronic alcohol consumption affects gastrointestinal motility and reduces the proportion of neuronal NOS-immunoreactive myenteric neurons in the murine jejunum. Anat Rec (Hoboken). 2010 Sep;293(9):1536-42. doi: 10.1002/ar.21192
19. Rao SS, Welcher K, Zimmerman B, Stumbo P. Is coffee a colonic stimulant? Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998 Feb;10(2):113-8.
20. Horowitz M, Wishart J, Maddox A, Russo A. The effect of chilli on gastrointestinal transit. J Gastroenterol Hepatol. 1992 Jan-Feb;7(1):52-6.
21. Caldarella MP, Milano A, Laterza F, Sacco F, Balatsinou C, Lapenna D, et al. Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS): effect of a low-fat intraduodenal infusion. Am J Gastroenterol. 2005 Feb;100(2):383-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40100.x
22. Hammer HF, Phillips SF, Camilleri M, Hanson RB. Rectal tone, distensibility, and perception: reproducibility and response to different distensions. Am J Physiol. 1998 Mar;274(3 Pt 1):G584-90.
23. Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin North Am. 2011 Mar;40(1):141-62. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.012
24. Moayyedi P, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and metaanalysis. Am J Gastroenterol. 2014 Sep;109(9):1367-74. doi: 10.1038/ajg.2014
25. McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. J Hum Nutr Diet. 2012 Jun;25(3):260-74. doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01242.x
26. Grundmann O, Yoon SL. Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: an integrative view. World J Gastroenterol. 2014 Jan;20(2):346-62. doi: 10.3748/wjg.v20.i2.346

27. Villoria A, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol.* 2006 Nov;101(11):2552-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00873.x
28. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Sep;109(9):1350-65; quiz 1366. doi: 10.1038/ajg.2014.148
29. Khalif IL, Quigley EM, Makarchuk PA, Golovenko OV, Podmarenkova LF, Dzhanayev YA. Interactions between symptom and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). *J Gastrointest Liver Dis.* 2009 Mar;18(1):17-22.
30. Ruepert L, Quarero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Aug;(8):CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3
31. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology.* 2007 Jan;132(1):397-414.
32. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014 Nov;147(5):1149-72.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.002
33. Shanahan F, Quigley EM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD challenges and controversies. *Gastroenterology.* 2014 May;146(6):1554-63. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.050
34. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014 Oct;109(10):1547-61; quiz 1546, 1562. doi: 10.1038/ajg.2014.202
35. Mazurak N, Broelz E, Storr M, Enck P. Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? *J Neurogastroenterol Motil.* 2015 Oct;21(4):471-85. doi: 10.5056/jnm15071
36. McGraw T. Safety of polyethylene glycol 3350 solution in chronic constipation: randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016 Jul;9:173-80. doi: 10.2147/CEG.S111693
37. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Ge P, Shea CM, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology.* 2013 Dec;145(6):1334-46.e1-11. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.017
38. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1996 May;31(5):463-8.
39. Lavö B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome—a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1987;130:77-80.
40. Dove LS, Lembo A, Randall CW, Fogel R, Andrae D, Davenport JM, et al. Eluxadolone benefits patients with irritable bowel syndrome with diarrhea in a phase 2 study. *Gastroenterology.* 2013 Aug;145(2):329-38.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.006
41. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadolone for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med.* 2016 Jan;374(3):242-253. doi: 10.1056/NEJMoa1505180
42. Simmen U, Kelber O, Okpanyi SN, Jaeggi R, Bueter B, Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine.* 2006;13 Suppl 5:51-5. doi: 10.1016/j.phymed.2006.03.012

Submitted 02.11.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor 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: makarenkoe@tut.by – Макаренко Елена Владимировна.

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: makarenkoe@tut.by – Elena V. Makarenko.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ДЕВОЧЕК С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ОБЛАСТИ ПРИДАТКОВ МАТКИ

ЛЕОНТЬЕВА С.А.¹, УЛЬРИХ Е.А.², КОХРЕИДЗЕ Н.А.²

¹Детская городская клиническая больница № 5 им Н.Ф.Филатова, г. Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург, Россия

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 35-41.

SURGICAL INTERVENTIONS IN GIRLS WITH TUMORS IN THE AREA OF UTERINE APPENDAGES

LEONTYEVA S.A.¹, ULRICH E.A.², KOKHREIDZE N.A.²

¹Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Vestnik VGMU. 2017;16(6):35-41.

Резюме.

Частота встречаемости опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек варьирует от 0,6% до 1,8%. Гистологическая структура опухолей яичников зависит от возраста. Чем младше пациентка, тем будет больше данных о том, что в яичнике развивается истинная опухоль. В пубертатном периоде преобладают доброкачественные варианты новообразований яичников. Большая часть истинных опухолей имеет герминогенное происхождение. Все образования, найденные в периоды детства и препубертата, должны подвергаться хирургическому лечению в отличие от ретенционных кист. При возникновении клиники «острого живота» у девочек, только в 25% случаев ставится своевременный и правильный диагноз. Основное требование к хирургическим вмешательствам – органосохраняющее лечение, которое стало возможным благодаря повсеместному применению лапароскопии как малоинвазивного метода диагностики и лечения. Следует помнить, что любые воздействия на ткань яичника в процессе вмешательств приводят к необратимым изменениям в его структуре с развитием нарушений фолликуло- и лютеогенеза.

Ключевые слова: девочки, опухоль яичника, лапароскопия, частота встречаемости, пубертатный период, органосохраняющее лечение.

Abstract.

The incidence of tumors and tumor-like pathologies in girls of the Russian Federation varies from 0,5% to 1,7%. Histological structure of ovarian tumors depends on age. The younger the female patient, the more data there will be in favour of the true tumor development in the ovary. In the pubertal period benign variants of ovarian neoplasms predominate. The greater part of true tumors is of herminogenic origin. All neoplasms found in childhood and prepubertal periods should undergo surgical treatment, in contrast to retention cysts. When the clinical picture of "acute abdomen" appears in girls, the duly and correct diagnosis is made only in 25% of cases. The main demand on surgical interventions is organ-preserving treatment, which became possible due to the widespread use of laparoscopy as a minimally invasive method of diagnosis and surgical treatment. It should be remembered that any influence on the ovarian tissue in the process of interventions leads to irreversible changes in its structure with the development of folliculo- and luteogenesis disturbances.

Key words: girls, ovarian tumor, laparoscopy, incidence, pubertal period, organ-preserving treatment.

В детском возрасте удельный вес опухолей, частота и структура онкогинекологической патологии у девочек определяются возрастом и анато-

мо-физиологическими особенностями.

Наибольшую долю среди новообразований половых органов составляют опухоли и опухоле-

видные образования яичников – 91%, а образования вульвы, вагины и матки – только 9%. Среди опухолей яичников у девочек преобладают доброкачественные варианты [1].

По отчётам гинекологов в Российской Федерации частота новообразований яичников у девочек колеблется от 0,6% до 1,8 % в зависимости от региона [2-4].

И.А. Киселева (2003) писала, что количество девочек, госпитализируемых в детские стационары с опухолями и опухолевидными образованиями в области придатков матки, остаётся примерно одинаковым за последние 25 лет. Оно составляет 4,6-6% всех случаев. В то же время в других западных странах зафиксировано увеличение этой патологии и, в связи с этим, числа оперативных вмешательств у девочек с новообразованиями яичников [5].

В разных странах мира морфологические виды опухолей придатков матки у девочек оказались примерно одинаковыми. Только в африканских странах более 1/3 злокачественных опухолей яичников составляет лимфома Беркитта [6-8]. В Российской Федерации злокачественные овариальные опухоли составляют лишь 2,8% (50 случаев ежегодно) от всех злокачественных новообразований у девочек [9].

Н. Lee (2011) выявил, что у девочек в пубертатном возрасте в несколько раз возрастает количество опухолей и опухолевидных образований яичников, а также изменяется их структура. Однако M.R. Laufer (2012) сделал вывод, что гистологическая структура опухолей яичников у девочек зависит от возраста. Это может быть связано с началом активного функционирования яичников и их гонадотропной стимуляции. На протяжении всей жизни у женщины могут возникать опухоли и опухолевидные образования яичников. У детей в пубертатном периоде на первом месте по частоте встречаемости опухолевидные образования. Число новообразований в области яичников начинает увеличиваться к 13 годам. К 14-16 годам количество девочек, госпитализируемых с кистами и опухолями яичников, максимальное, а к 17 годам отмечается спад числа поступлений пациенток с данной патологией [10]. В препубертате (8-9 лет) функциональные образования яичников встречаются в единичных случаях, так как гипоталамо-гипофизарная система в этот период находится в латентном состоянии. Поэтому многие исследователи отдают первоначальную роль этой системе в развитии подобных

новообразований у детей и девочек подросткового периода.

Было сделано важное для практической медицины заключение: чем младше пациентка, тем больше данных о том, что в яичнике развивается истинная опухоль. Поэтому все образования, выявленные в детском и препубертатном периодах, вне зависимости от их размера, течения, обязаны быть подвергнуты оперативному лечению. Исключения составляют функциональные кисты яичников. Многие авторы отмечают, что женщины старшего возраста имеют большее разнообразие гистологических форм опухолей яичников, чем подростки и дети [11, 12]. Уже более 100 лет насчитывается интерес к лечению опухолей яичников у девочек.

В гинекологическом отделении Детской городской клинической больницы (ДГКБ) №5 им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга за 16 лет была пролечена 881 пациентка в возрасте до 18 лет с опухолями и опухолевидными образованиями придатков матки. При анализе гистологических заключений и протоколов операций было выявлено, что большая часть истинных опухолей яичников имеет герминогенное происхождение. Основным представителем – это зрелая тератома (дермоидная киста) – 227(25,8%). Значительно реже оперируется группа эпителиальных опухолей (доброкачественные цистаденомы) – 104 (11,9%). В пубертатном периоде самое частое новообразование придатков матки - опухолевидное (фолликулярная киста, паратубарная киста, киста жёлтого тела) – 514 (58,3%). Злокачественные опухоли яичников составляют около 3,9%.

У детей из злокачественных новообразований яичников преобладают неэпителиальные формы. В отличие от взрослых в 60-70% случаев они выявляются на ранних стадиях, потому что для них характерны клинические проявления. Основные жалобы, которые предъявляют пациентки, это боль, дискомфорт в животе, различные нарушения менструального цикла. Герминогенные опухоли обладают высокой чувствительностью к химиотерапии с солями платины, поэтому являются высококурабельными. Пятилетняя выживаемость может достигать до 90-95%. В молодом возрасте основной задачей хирургического лечения является проведение органосохраняющих операций. Они включают в себя аднексэктомию на стороне поражения, удаление сальника на уровне поперечно-ободочной кишки, при необходимости – биопсию сомнительных участков. При

подозрении на диссеминированный процесс возможны попытки органосохраняющего лечения с обязательным проведением курсов химиотерапии. Таких пациенток наблюдают под контролем маркеров (при чувствительности – АФП, β -ХГЧ, ингибин, ЛДГ).

S. Berger-Chen (2012) проанализировал хирургические вмешательства у 2125 пациенток в возрасте до 17 лет 11 мес. и сделал вывод: за одно десятилетие повысилось количество эндоскопических операций, туморэктомий у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников, однако хирурги меньше делают цистэктомий, чем гинекологи. Женщинам репродуктивного возраста выполняется больше цистэктомий, чем девочкам до 18 лет [10].

Количество радикальных операций увеличивается пропорционально возрасту пациенток. Частота хирургических вмешательств в зависимости от возраста представлены в таблице 1 [10].

Как в России, так и в зарубежных странах в хирургической практике до сих пор по большей части пациенткам с новообразованиями яичников проводятся органосохраняющие операции [13-16].

R.E. Bristow (2006) показал, что девочкам моложе 18 лет при хирургическом вмешательстве по поводу новообразований яичников в 52,7% случаев производится овариоэктомия, лишь в 47,3% случаях – сохраняющие операции. Более редко проводятся органосохраняющие операции у пациенток с перекрутом придатков матки, у которых новообразование яичника более 6 см, у пациенток со злокачественными опухолями яичника [10].

В 50% случаев девочкам, поступающим в стационар с образованием в области придатков матки, сопровождающимися острыми болями в животе, требуется проведение экстренных дифференциально-диагностических манипуляций и часто оперативное лечение.

В процессе хирургического вмешательства при обнаружении опухоли яичника перед хирургом всегда встаёт вопрос об объеме операции. Следует помнить о том, что в детском и репродуктивном возрасте оправдана минимизация экстренного вмешательства. Оофорэктомия – это

всегда необратимая утрата овариального резерва и в будущем может быть причиной бесплодия, ранней менопаузы. В результате было выявлено и доказано, что оставление маленькой части ткани яичника способно поддерживать нормальный гормональный фон у девочек после хирургического вмешательства. Фолликулярные элементы сохраняются в яичнике даже при значительном перерастяжении коркового вещества [17]. На сегодняшний день чётко сформулированы 4 главные правила оперативного вмешательства:

1. Устранить болевой синдром.
2. Убрать все измененные ткани.
3. Оценить распространенность опухолевого процесса.
4. Сохранить фертильность в репродуктивном возрасте.

Любые воздействия, такие как коагуляция, ушивание ткани яичника, могут привести к необратимым изменениям в его структуре. Многие исследователи пришли к единому мнению, что после хирургических вмешательств на ткань яичника могут развиваться различные виды нарушений фолликуло- и лютеогенеза. Вопрос о времени восстановления функции яичника до настоящего времени остается спорным [18]. После воздействия различных термических энергий на ткань яичника супрессивное влияние на стероидогенез происходит уже через 3 мес., а более выраженное влияние – через 6 мес. после оперативного вмешательства [19].

Причиной частых хирургических вмешательств при наличии ретенционных образований являются возникающие осложнения:

1. Перекрут придатков матки.
2. Разрыв кисты за счёт тонкостенности образования.

Надрыв капсулы может привести к образованию или гематомы яичника или к развитию внутрибрюшного кровотечения. Особенно это характерно для кист желтого тела. Из-за тонкостенности и нежности капсулы данного образования оно легко рвется при любом воздействии, что способствует иногда и усилению кровотечения. Считается, что плазменно-аргоновая коагуляция – это наиболее щадящий и эффективный метод

Таблица 1 – Доля оперативного вмешательства в зависимости от возраста [10]

Новорожденные	Дети	Девочки препубертатного периода	Девочки пубертатного периода
Около 4 %	13%	49%	Около 42%

гемостаза при разрыве кисты яичника и возникающем кровотечении. Шовный материал почти не используется, так как швы прорезывают ткани и могут привести к усилению кровотечения.

За последние десять лет полностью поменялась тактика при перекрутах придатков матки у девочек. За последние двадцать лет, по данным С. Spinelli, деторсия придатков при перекрутах увеличилась с 28 до 46%. Это может свидетельствовать о безопасности применяемого метода, а также о желании использовать органосохраняющее лечение [20].

В 2-3% случаев причиной острых болей в животе могут являться:

1. Перекрут яичника.

2. Перекрут яичника с маточной трубой, а иногда только маточной трубы.

Данная патология чаще встречается у девушек моложе 20 лет. В одном из исследований средний возраст составил 12,6 года (от 8 до 16 лет) [21, 22]. В других – средний возраст 9,4 года [22, 23]. Из-за расположения сигмовидной кишки слева на правой стороне частота перекрутов выше. Кишка ограничивает подвижность придатков слева [24].

По данным гинекологического отделения ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга, в 75% случаев перекрут происходит вследствие наличия образования в области придатков матки. Из них в 40% причиной является наличие параовариальной кисты, а в 60% – образование яичника. В 25% случаев перекручиваются неизмененные придатки. Часто при перегибе сосудистых пучков изначально нарушается только венозный кровоток, но при этом сохраняется артериальный. За счёт этого яичник может сохранять жизнеспособность от нескольких часов до нескольких недель с момента заболевания. По данным различных авторов, доброкачественные новообразования яичников увеличивают риск перекрута на 11% [25]. Несмотря на все программы, разработанные для проведения дифференциальной диагностики, только у 25% пациенток правильно, а главное своевременно, ставится этот диагноз. Важными в диагностике являются правильно собранный анамнез, ректальный осмотр и УЗИ ОМТ. Лапароскопия в данном случае является как диагностическим, так и лечебным методом. На различных конгрессах по гинекологии, как в России, так и за рубежом, широко обсуждается данный вопрос. Существовало мнение, что деторсия придатков недопустима и может быть

смертельно опасной. Исторический анализ показал, что тромбоэмболия наблюдалась всего лишь один раз за 100 лет. Функция яичника восстанавливается при сохранении яичника даже при его черной окраске [26]. Есть исследования, доказывающие, что риск развития тромбоза и в том числе ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии), составляет менее 0,2% как при деторсии перекрученных придатков, так и при удалении придатков без попытки раскручивания.

Несколько авторов из США, изучив гистотипы опухолей яичников у девочек после хирургического лечения по поводу перекрута, установили крайне низкий риск выявления злокачественных новообразований: из 593 случаев перекрутов опухолей яичников было зарегистрировано только 9 (1,5%) случаев злокачественных образований [27-29]. Поэтому многие предлагают всегда проводить деторсию придатков, если это возможно, в дальнейшем с обязательным ультразвуковым наблюдением. Лишь при выявлении отрицательной динамики производить овариоэктомию. Руководствуясь международным опытом, в настоящее время целесообразно производить деторсию при перекруте яичника [30]. Сформировавшийся вторичный инфильтративно-воспалительный конгломерат или самоампутация придатков являются показаниями к удалению органа. В остальных случаях тактика должна быть консервативной. При наличии кистозной полости в яичнике возможно произвести её пункцию. Данную тактику нужно использовать взвешенно, после соотношения риска и пользы. Овариопексия абсолютно показана при повторном перекруте, при двустороннем перекруте придатков матки и при перекруте единственного яичника. В настоящее время существует тенденция проведения овариопексии и при первичном перекруте, особенно если не обнаружено новообразований в области придатков. Существует множество способов пексии:

1. Укорочение собственной связки яичника.
2. Фиксация яичника к боковой стенке таза.
3. Методика подшивания собственной связки к круглой.
4. Фиксация придатков на противоположной стороне.

Учитывая лизис шовного материала через 1,5-2 месяца, рекомендуется использовать не рассасывающийся материал. В настоящее время во всём мире уже проанализировано около 4 тысяч случаев перекрутов придатков у девочек [21, 31].

Hanaa El-Ebeissy в Каире провёл анализ 40 случаев перекрутов у девочек от 4 до 14 лет [32]. Оперативные вмешательства проводились с помощью эндоскопии. После деторсии в 32 случаях придатки были сохранены. В 8 случаях произошел некроз и проводилась овариэктомия. Некоторые авторы утверждают, что после деторсии будет более благоприятный исход у детей, у которых оперативное вмешательство произведено было в первые часы от появления болей. Wang et al. в своих исследованиях описал, что из 35 случаев перекрута яичника после деторсии в двух случаях произошла атрофия яичника [33].

На базе ДГКБ №5 г. Санкт-Петербурга за 16 лет был произведён анализ 3748 случаев госпитализаций девочек в гинекологическое отделение и 881 хирургического вмешательства на придатках матки у девочек с опухолями и опухолевидными образованиями. Проведено сравнение двух восьмилетних периодов по частоте оперативных вмешательств, объёма вмешательств. Изучена нозологическая структура заболеваний яичников и методы хирургических вмешательств. Для оценки межгрупповых различий применяли χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера. Было выявлено, что среди пациенток, оперированных по поводу новообразований яичников, доля пациенток с опухолевидными образованиями яичников достоверно снизилась с 62,4% до 58,3% ($p < 0,01$). Данный факт можно расценивать как положительный, поскольку операция, проведенная «на всякий случай» при опухолевидных образованиях, может привести к необратимым последствиям. Отмечена устойчивая тенденция увеличения лапароскопических вмешательств при патологии яичников у девочек с 2,5% до 4% ($p < 0,001$).

После изучения вопроса об опухолях и опухолевидных образованиях в детском возрасте в структуре заболеваемости новообразованиями женских гениталий показано доминирование опухолевидных структур и доброкачественных опухолей яичника. Среди истинных опухолей в пре- и пубертатном периоде преобладают герминовые типы. Если опухолевидные ретенционные образования в основном не нуждаются в активном вмешательстве, то истинные опухоли яичника требуют обязательного хирургического лечения, вне зависимости от возраста. В настоящее время основным требованием является органосохраняющее лечение. Оно стало возможным благодаря повсеместному применению лапаро-

скопии как малоинвазивного, малотравматичного метода хирургического лечения. Оптимальный объём вмешательства у женщин молодого возраста – цистэктомия. Но необходимо продолжить изучение состояния репродуктивного статуса у девочек, имевших в анамнезе хирургическое лечение по поводу образований придатков матки.

Литература

1. Кутушева, Г. Ф. Опухоли вульвы и влагалища у девочек / Г. Ф. Кутушева, А. Ф. Урманчеева // *Практ. онкология*. – 2006. – Т. 7. – № 4. – С. 246–252.
2. Буралкина, Н. А. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек / Н. А. Буралкина, Е. В. Уварова // *Репродуктив. здоровье детей и подростков*. – 2010. – № 2. – С. 12–31.
3. Распространённость и структура гинекологических заболеваний у детей и подростков г. Твери / И. А. Паренкова [и др.] // *Репродуктив. здоровье детей и подростков*. – 2011. – № 2. – С. 34–45.
4. Уварова, Е. В. Детская и подростковая гинекология : рук. для врачей / Е. В. Уварова. – М. : Литтерра, 2009. – 384 с.
5. Функциональные кисты яичников в детском и подростковом возрасте / А. Н. Рыбалка [и др.] // *Тавр. медико-биол. вестн.* – 2011. – Т. 14. – № 3, ч. 2. – С. 174–176.
6. A histopathological study of ovarian neoplasms in children in a tertiary hospital of northern Nigeria / A. Mohammed [et al.] // *Afr. J. Paediatr. Surg.* – 2010 May-Aug. – Vol. 7, N 2. – P. 75–77.
7. Epidemiology and pathological profile of childhood ovary tumours in Togo: about 32 cases / K. Amegbor [et al.] // *Bull. Cancer*. – 2009 Jun. – Vol. 96, N 6. – P. 709–712.
8. Kalampokas, T. AMH after laparoscopic surgery of the ovaries: a review / T. Kalampokas, M. S. Kamath, E. Kalampoka // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013 May. – Vol. 29, N 5. – P. 408–411.
9. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петрова. – М. : ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.
10. Муслимова, С. Ю. Современные принципы хирургического лечения опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников и матки у девочек и девушек / С. Ю. Муслимова, И. В. Сахаутдинова // *Перм. мед. журн.* – 2006. – Т. 23, № 5. – С. 51–55.
11. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Вып. 2 / под ред. В. И. Кулакова. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 543 с.
12. Серов, В. И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников / В. И. Серов, Л. М. Кудрявцева. – М. : Триада-Х, 2001. – 152 с.
13. Cystectomy for immature teratoma of the ovary / M. E. Beiner [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2004 May. – Vol. 93, N 2. – P. 381–384.
14. Impact of surgeon specialty on ovarian-conserving surgery in young females with an adnexal mass / R. E. Bristow [et al.] // *J. Adolesc. Health*. – 2006 Sep. – Vol. 39, N 3. – P. 411–416.
15. Konar, H. Clinical experience of ovarian neoplasm in childhood and adolescence / H. Konar // *J. Indian Med.*

- Assoc. – 2006 Jun. – Vol. 104, N 6. – P. 317–318, 320–321.
16. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance / S. C. Oltmann [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2010 Jan. – Vol. 45, N 1. – P. 135–139.
17. Impact of surgeon specialty on ovarian-conserving surgery in young females with an adnexal mass / R. E. Bristow [et al.] // J. Adolesc. Health. – 2006. – Vol. 39, N 9. – P. 411–417.
18. Адамян, Л. В. Использование критерия «качества жизни» для оценки эффективности медицинской помощи населению / Л. В. Адамян, О. Г. Фролова, С. И. Аскольская // Вестн. Рос. ассоц. акушеров и гинекологов. – 1998. – № 1. – С. 30–33.
19. Гасимова, У. Р. Состояние репродуктивной системы у женщин после хирургического вмешательства на яичниках / У. Р. Гасимова, Н. Н. Рухляда // Забайкал. мед. вестн. – 2014. – № 3. – С. 117–126.
20. Adnexal torsion in children and adolescents: new trends to conservative surgical approach-our experience and review of literature / C. Spinelli [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2013. – Vol. 29, N 1. – P. 54–58.
21. Cannot exclude torsion—a 15-year review / S. C. Oltmann [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2009. – Vol. 44, N 6. – P. 1212–1216.
22. Eng-Lunt, J. Pediatric and adolescent ovarian torsion [Electronic resource] / J. Eng-Lunt, H. Appelbaum, J. Avarello // ACEP News. – Mode of access: <http://www.acep.org/Content.aspx?id=82860>. – Date of access: 17.11.17.
23. Ovarian torsion in children: is oophorectomy necessary? / D. Aziz [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2004 May. – Vol. 39, N 5. – P. 750–753.
24. Adnexal torsion in children / Y. J. Chang [et al.] // Pediatr. Emerg. Care. – 2008 Aug. – Vol. 24, N 8. – P. 534–537.
25. Hibbard, L. T. Adnexal torsion / L. T. Hibbard // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1985 Jun. – Vol. 152, N 4. – P. 456–461.
26. Adnexal torsion and pulmonary embolism: case report and review of literature / P. G. McGovern [et al.] // Obstet. Gynecol. Surv. – 1999 Sep. – Vol. 54, N 9. – P. 601–608.
27. Anders, J. F. Urgency of evaluation and outcome of acute ovarian torsion in pediatric patients / J. F. Anders, E. C. Powell // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2005 Jun. – Vol. 159, N 6. – P. 532–535.
28. Guthrie, B. D. Incidence and trends of pediatric ovarian torsion hospitalizations in the United States, 2000–2006 / B. D. Guthrie, M. D. Adler, E. C. Powell. // Pediatrics. – 2010 Mar. – Vol. 125, N 3. – P. 532–538.
29. Houry, D. Ovarian torsion: a fifteen-year review / D. Houry, J. T. Abbott. // Ann. Emerg. Med. – 2001 Aug. – Vol. 38, N 2. – P. 156–159.
30. Conservative management of adnexal torsion / S. Zweizig [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993 Jun. – Vol. 168, N 6, pt. 1. – P. 1791–1795.
31. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance / S. C. Oltmann [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2010 Jan. – Vol. 45, N 1. – P. 135–139.
32. El-Ebeissy, H. Laparoscopic Management of Ovarian Torsion in Children and Adolescent / H. El-Ebeissy, R. Shalaby, A. Abd El Ghafar Helal // J. Am. Sci. – 2014. – Vol. 10, N 7. – P. 56–61.
33. Predominant etiology of adnexal torsion and ovarian outcome after detorsion in premenarchal girls / J. H. Wang [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2010 Sep. – Vol. 20, N 5. – P. 298–301.

Поступила 25.10.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Kutusheva GF, Urmancheeva AF. Tumors of a vulva and vagina at girls. Prakt Onkologiya. 2006;7(4):246-52. (In Russ.)
2. Buralkina NA, Uvarova EV. Modern ideas about the reproductive health of girls. Reproktiv Zdorov'e Detei Podrostkov. 2010;(2):12-31. (In Russ.)
3. Kokolina VF, Mikhaylova TA, Arsen'yev AA, Parenkova IA, Gavrilikhina TA, Kogan MYa, i dr. The prevalence and structure of gynecological diseases in children and adolescents of the city of Tver. Reproktiv Zdorov'e Detei Podrostkov. 2011;(2):34-45. (In Russ.)
4. Uvarova EV. Children's and teenage gynecology: ruk dlia vra-chei. Moscow, RF: Litterra; 2009. 384 p. (In Russ.)
5. Rybalka AN, Zabolotnov VA, Rumyantseva ZS, Lyashenko EN, Belyalova EI. Functional cysts of ovaries at children's and teenage age. Tavr Mediko-Biol Vestn. 2011;14(3 ч 2):174-6. (In Russ.)
6. Mohammed A, Malami SA, Calvin B, Abdullahi K. A histopathological study of ovarian neoplasms in children in a tertiary hospital of northern Nigeria. Afr J Paediatr Surg. 2010 May-Aug;7(2):75-7. doi: 10.4103/0189-6725.62848
7. Amégbor K, Darre T, Alfa AK, Napo-Koura G. Epidemiology and pathological profile of childhood ovary tumours in Togo: about 32 cases. Bull Cancer. 2009 Jun;96(6):709-12. doi: 10.1684/bdc.2009.0878
8. Kalampokas T, Kamath MS, Kalampokas E. AMH after laparoscopic surgery of the ovaries: a review. Gynecol Endocrinol. 2013 May;29(5):408-11. doi: 10.3109/09513590.2012.754877
9. Chissov VI, Starinskiy VV, Petrov GV, red. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Moscow, RF: FGBU MNIIOI im PA Gertsena Minzdrava Rossii; 2013. 289 p. (In Russ.)
10. Muslimova SYu, Sakhautdinova IV. Modern principles of surgical treatment of tumorous formations and benign tumors of ovaries and uterus in girls and girls. Perm Med Zhurn. 2006;23(5):51-5. (In Russ.)
11. Kulakov VI, red. Clinical references. Obstetrics and gynecology. Vyp 2. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2006. 543 p. (In Russ.)
12. Serov VI, Kudryavtseva LM. Benign tumors and tumorous formations of ovaries. Moscow, RF: Triada-Kh; 2001. 152 p.
13. Beiner ME, Gotlieb WH, Korach Y, Shrim A, Stockheim D, Segal Y, et al. Cystectomy for immature teratoma of the ovary. Gynecol Oncol. 2004 May;93(2):381-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.01.034
14. Bristow RE, Nugent AC, Zahurak ML, Khouzhami V, Fox HE. Impact of surgeon specialty on ovarian-conserving surgery in young females with an adnexal mass. J Adolesc Health. 2006 Sep;39(3):411-6. doi: 10.1016/j.jadohealth.2005.12.022
15. Konar H. Clinical experience of ovarian neoplasm in childhood and adolescence. J Indian Med Assoc. 2006 Jun;104(6):317-8,320-1.
16. Oltmann SC, Fischer A, Barber R, Huang R, Hicks B, Garcia

- N. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance. *J Pediatr Surg.* 2010 Jan;45(1):135-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.021
17. Bristow RE, Nugent AC, Zahurak ML, Khouzhami V, Fox HE. Impact of surgeon specialty on ovarian-conserving surgery in young females with an adnexal mass. *J Adolesc Health.* 2006 Sep;39(3):411-6. doi: 10.1016/j.jadohealth.2005.12.022
18. Adamyan LV, Frolova OG, Askol'skaya SI. Use of criterion of «quality of life» for assessment of efficiency of a medical care to the population. *Vestn Ros Assots Akusherov Ginekologov.* 1998;(1):30-3. (In Russ.)
19. Gasymova UR, Rukhlyada NN. The reproductive system in women after surgical interventions on ovaries. *Zabaikal Med Vestn.* 2014;(3):117-26. (In Russ.)
20. Spinelli C, Buti I, Pucci V, Liserre J, Alberti E, Nencini L, et al. Adnexal torsion in children and adolescents: new trends to conservative surgical approach-our experience and review of literature. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Jan;29(1):54-8. doi: 10.3109/09513590.2012.705377
21. Oltmann SC, Fischer A, Barber R, Huang R, Hicks B, Garcia N. Cannot exclude torsion—a 15-year review. *J Pediatr Surg.* 2009 Jun;44(6):1212-6; discussion 1217. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.02.028
22. Eng-Lunt J, Appelbaum H, Avarello J. Pediatric and adolescent ovarian torsion. *ACEP News.* Available from: <http://www.acep.org/Content.aspx?id=82860>. [Accessed 17th Nov 2017].
23. Aziz D, Davis V, Allen L, Langer JC. Ovarian torsion in children: is oophorectomy necessary? *J Pediatr Surg.* 2004 May;39(5):750-3.
24. Chang YJ, Yan DC, Kong MS, Wu CT, Chao HC, Luo CC, et al. Adnexal torsion in children. *Pediatr Emerg Care.* 2008 Aug;24(8):534-7. doi: 10.1097/PEC.0b013e318180fd8b
25. Hibbard LT. Adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Jun 15;152(4):456-61.
26. McGovern PG, Noah R, Koenigsberg R, Little AB. Adnexal torsion and pulmonary embolism: case report and review of literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1999 Sep;54(9):601-8.
27. Anders JF, Powell EC. Urgency of evaluation and outcome of acute ovarian torsion in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005 Jun;159(6):532-5. doi: 10.1001/archpedi.159.6.532
28. Guthrie BD, Adler MD, Powell EC. Incidence and trends of pediatric ovarian torsion hospitalizations in the United States, 2000–2006. *Pediatrics.* 2010 Mar;125(3):532-8. doi: 10.1542/peds.2009-1360
29. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: a fifteen-year review. *Ann Emerg Med.* 2001 Aug;38(2):156-9.
30. Zweig S, Perron J, Grubb D, Mishell DR Jr. Conservative management of adnexal torsion. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jun;168(6 Pt 1):1791-5.
31. Oltmann SC, Fischer A, Barber R, Huang R, Hicks B, Garcia N. Pediatric ovarian malignancy presenting as ovarian torsion: incidence and relevance. *J Pediatr Surg.* 2010 Jan;45(1):135-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.021
32. El-Ebeissy H, Shalaby R, Abd El Ghafar A. Helal Laparoscopic Management of Ovarian Torsion in Children and Adolescent. *J Am Sci.* 2014;10(7):56-61.
33. Wang JH, Wu DH, Jin H, Wu YZ. Predominant etiology of adnexal torsion and ovarian outcome after detorsion in premenarchal girls. *Eur J Pediatr Surg.* 2010 Sep;20(5):298-301. doi: 10.1055/s-0030-1254110

Submitted 25.10.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Леонтьева С.А. – заведующая отделением гинекологии, Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова; ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет;

Ульрих Е.А. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет;

Кохреидзе Н.А. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской гинекологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

Information about authors:

Leontyeva S.A. – head of the Department of Gynecology, Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov; lecturer of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of Pediatric Gynecology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Ulrikh E.A. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of Pediatric Gynecology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Kokhreidze N.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of Pediatric Gynecology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

Адрес для корреспонденции: Россия, 192289, г. Санкт-Петербург, Бухарестская ул, д. 134, Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова. E-mail: sonik1977@yandex.ru – Леонтьева Светлана Алексеевна.

Correspondence address: Russian Federation, 192289, Saint-Petersburg, 134 Bukharestskaya str., Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov. E-mail: Sonik1977@yandex.ru – Svetlana A. Leontyeva.

РИСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ФОМИН А.В.¹, КОНТРОВСКИЙ А.А.²

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

²Оршанская центральная поликлиника, г. Орша, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 42-50.

THE RISKS OF UNFAVORABLE OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE IN PURULENT-NECROTIC LESIONS OF LOWER EXTREMITIES

FAMIN A.V.¹, KONTROVSKY A.A.²

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

²Orsha Central Polyclinic, Orsha, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):42-50.

Резюме.

Цель – повышение эффективности лечения и качества жизни пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Материал и методы. В общехирургическом стационаре проведен анализ результатов лечения 475 пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (n=186), диабетической стопой (n=149), с сочетанием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета (n=140). Исследована степень психологической адаптации пациентов и качество их жизни.

Результаты. На основании полученных данных обозначен клинично-психологический портрет пациента, которому выполнена высокая ампутация. Это мужчины в возрасте 65 лет (Me=64), женщины в возрасте 80 лет (Me=81), страдающие сочетанием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета в течение 12,1 года и более, имеющие сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (88%), страдающие артериальной гипертензией (80%), избыточным весом (55%), курящие в течение 20 лет и более (84%) от 3 до 6 сигарет в день (76%). Эти пациенты, как правило, без высшего образования (84%), ранее не получавшие лечение (72%), чаще проживающие в сельской местности (56%).

У лиц с высокой ампутацией выявлено значительное снижение качества жизни (интегрированный показатель 36%), в том числе снижена физическая мобильность (30%), эмоциональное состояние (28%), социальная адаптация (39%), резко снижено экономическое состояние (19%). Наибольшая разница по показателям качества жизни между пациентами, у которых удалось избежать ампутации, и теми, кому выполнена высокая ампутация, выявлена в эмоциональном состоянии (24%), экономическом положении (21%), физической мобильности (20%) и социальной адаптации (18%). Сексуальная функция была значительно снижена в обеих группах пациентов, но у пациентов с высокой ампутацией она была на 10% меньше.

Заключение. Улучшению результатов лечения лиц с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей может способствовать повышение уровня заботы человека о своем здоровье, ранняя диспансеризация лиц, подпадающих под клинично-психологический портрет пациента с высокой ампутацией. Критерием эффективности результатов лечения может служить оценка качества жизни пациентов и степень их психологической адаптации.

Ключевые слова: заболевания сосудов нижних конечностей, некроз, диабетическая стопа, качество жизни, диспансеризация.

Abstract.

Objectives. To improve the efficiency of treatment and life quality of patients with vascular diseases of the lower

extremities.

Material and methods. The analysis of the treatment results of 475 patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities vessels (n=186), diabetic foot (n=149), with a combination of obliterating atherosclerosis of lower extremities vessels and diabetes mellitus (n=140) has been made at the general surgical hospital. The degree of patients' psychological adaptation and their quality of life have been investigated.

Results. On the basis of the obtained data the clinical-psychological portrait of a patient, who underwent a high amputation was specified. These are men, aged 65 (Me=64) years, females, aged 80 years (Me=81), suffering from a combination of obliterating atherosclerosis of lower extremities vessels and diabetes mellitus during 12,1 years or even longer, having concomitant diseases of the cardiovascular system (88%), arterial hypertension (80%), overweight (55%), smoking during 20 or more years (84%) from 3 to 6 cigarettes a day (76%). These patients, as a rule have no higher education (84%), haven't got any treatment before (72%), more frequently rural residents (56%).

Patients with high amputation demonstrated a significant reduction in life quality (their integrated rate made up 36%), including reduced physical mobility (30%), emotional state (28%), social adaptation (39%), sharply reduced economic status (19%). The biggest difference in terms of life quality between patients who managed to avoid amputation and those who underwent high amputation was in their emotional state (24%), economic situation (21%), physical mobility (20%) and social adaptation (18%). Sexual function was significantly reduced in both groups of patients, but in patients with high amputation it was by 10% weaker.

Conclusions. The rise in the level of persons' care of their health, early clinical examination of people consistent with the clinical-psychological portrait of a patient with high amputation can contribute to the improvement of treatment results of patients with purulent-necrotic lesions of the lower extremities. The criterion of the efficiency of patients' treatment results may be the evaluation of their life quality and the degree of their psychological adjustment.

Key words: *vascular diseases of the lower extremities, necrosis, diabetic foot, quality of life, prophylactic medical examination.*

Среди заболеваний, ведущих к гнойно-некротическому поражению нижних конечностей с высоким риском последующей ампутации, прежде всего выделяют атеросклероз и сахарный диабет [1, 2, 3]. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОАНК) либо его сочетание с другими заболеваниями является причиной критической ишемии в 81,8% случаев. 30% лиц старше 55 лет с момента постановки диагноза ОАНК и критической ишемии в течение последующих 5 лет умирает. Значительная часть пациентов с ОАНК поступает в хирургический стационар уже с выраженной ишемией, стойкими дегенеративными нарушениями в тканях и наличием гнойно-некротического поражения конечности, что существенно ограничивает возможности конструктивной помощи [2, 4]. Достигнутые успехи эндоваскулярной хирургии и другие современные технологии позволили улучшить результаты лечения при ОАНК, но не позволили решить проблему оказания помощи при критической ишемии нижних конечностей в целом [5].

По данным ВОЗ растёт число лиц, страдающих сахарным диабетом (СД). На октябрь 2013 года данное заболевание диагностировали у 347 миллионов людей во всем мире. В Республике Беларусь число пациентов с СД за период с 1995 по 2009 год практически удвоилось с 108031 до

198955 человек [6]. Согласно прогнозам, к 2030 году осложнения диабета станут 7-ой ведущей причиной смерти [7]. У 30-80% людей, страдающих сахарным диабетом, диагностируют синдром диабетической стопы (СДС), в том числе его гнойно-некротические формы наблюдаются в 10% случаев. Синдром диабетической стопы ведёт к гнойно-некротическому поражению и ампутациям нижних конечностей, а при сочетании сахарного диабета и облитерирующего атеросклероза – к высокому уровню послеампутационной летальности, инвалидизации, значительному снижению качества жизни не только самих пациентов, но и их ближайшего окружения [8-12].

На эффективность лечения и качество жизни пациентов могут оказывать влияние степень выраженности патологического процесса, способствующие его развитию факторы риска, функциональные нарушения и психологические компоненты [13, 14]. В связи с этим анализ результатов лечения у лиц с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей, исследование влияния сопутствующих заболеваний и вредных привычек на развитие и течение заболевания, оценка качества жизни предоставляют возможность получить новые результаты для оптимизации рационального подхода к лечению данной категории пациентов на всех его этапах с целью

минимизации числа ампутаций конечностей, снижения частоты неблагоприятных исходов, более полной реабилитации.

Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения 475 пациентов, находившихся на лечении в хирургических отделениях Витебской государственной клинической больницы скорой медицинской помощи и Витебской городской центральной клинической больницы в 2012-2015 годах. В группе лиц с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей ($n=186$) мужчин было – 110 (57%), женщин – 76 (43%). Средний возраст мужчин составил 68,8 (Me=68) года, женщин 71,6 (Me=72) года. Группа пациентов с осложнениями сахарного диабета ($n=149$) включала 88 мужчин (59%) и 61 (41%) женщину. Средний возраст мужчин – 69,1 (Me=68) года, женщин – 71,3 (Me=71) года. Группу с сочетанием облитерирующего атеросклероза нижних конечностей и осложнениями сахарного диабета составили 140 человек – 77 (55%) мужчин и 63 (45%) женщины. Средний возраст мужчин – 66,7 (Me=66) лет, женщин – 70,3 (Me=70) лет. Группы достоверно по возрасту и полу не отличались.

Консервативное лечение проведено 229 пациентам, оперативное лечение в настоящую госпитализацию либо ранее – 246. В группе оперированных 145 пациентам выполнены высокие ампутации на уровне бедра и голени и 101 – низкие ампутации либо обширные некрэктомии на уровне стопы.

Качество жизни (КЖ) оценивали по «Методике оценки качества жизни больных и инвалидов» NAIF, с анализом по шкалам: физическая мобильность (ФМ), эмоциональное состояние (ЭС), сексуальная функция (СФ), социальный статус (СоцС), познавательная функция (ПФ), экономическое состояние (ЭкС), сумму составляющих определял интегральный показатель (ИП) КЖ. При уменьшении интегрального показателя до 75% качество жизни оценивали как незначительно сниженное, до 50% – умеренно сниженное, до 25% – значительно сниженное [15, 16].

Уровень психологической адаптации оценивали по «Шкале адаптации» [17].

Путём анализа результатов показателей созданного на основании утвержденных протоколов обследования опросника у 42 пациентов облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей при критической ишемии

из которых 17 (12 мужчин, 5 женщин) получали только консервативное лечение, а 25 (13 мужчин, 12 женщин) выполнено оперативное вмешательство исследовали факторы, способные оказать влияние на характер течения заболевания. Средний возраст оперированных пациентов 69,4 года (мужчины 64,7 (ME (LQ-UQ)-61,2-67,2), женщины 75,1 ME (LQ-UQ)-69,9-77,7), возраст лиц, получавших консервативное лечение, 61,3 года (мужчины 59,9 (ME (LQ-UQ)-58,1-62,2), женщины 66,1 ME (LQ-UQ)-63,0-69,2) (среднее, верхняя квартиль, нижняя квартиль). Группы достоверно по возрасту и полу не отличались ($p>0,05$)

Пациенты включены в исследование методом случайной выборки. Анализировали место жительства, наличие и характер сопутствующих заболеваний, в том числе и уровень артериальной гипертензии. Оптимальное АД (менее 120/80 мм рт. ст.), нормальное повышенное АД (130-139/85-89 мм рт. ст.), 1 степень артериальной гипертензии (140-159/90-99 мм рт. ст.), 2 степень артериальной гипертензии (160-179/100-109 мм рт. ст.). Кроме того, анализировали полученное образование, семейное положение, наличие вредных привычек (курение, алкоголь). Исследовали индекс массы тела, нормальным его считали, если находился в пределах (18,5-24,9 кг/м²), избыточная масса тела (25-29,9 кг/м²), ожирение 1 степени (30-34,9 кг/м²), ожирение 2 степени (35-39,9 кг/м²). Учитывали длительность заболевания, регулярность амбулаторного лечения, приём препаратов по поводу основного заболевания.

Общеклиническое обследование выполнено согласно утвержденным протоколом МЗ РБ: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, доплерография артерий нижних конечностей. Уровень артериального давления исследован при поступлении и в динамике. При сахарном диабете выполнялась консультация эндокринолога и коррекция лечения. Все пациенты консультированы терапевтом. Ангиография сосудов нижних конечностей (при наличии показаний) и консультация сосудистого хирурга выполнены по клиническим данным и результатам доплерографии. При наличии показаний пациенты переводились в сосудистое отделение для эндоваскулярных методов лечения. Их результаты из исследования исключены.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Statistika 10,0, Excel 2010. В связи неправильным распределением данных рассчитывалась медиана (Me) и интерк-

вартильный размах (25-я и 75-я процентиля). Достоверность различий исследуемых величин оценивали при помощи точного критерия Фишера (критерий р). Достоверными считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Пациенты с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, осложнениями сахарного диабета или их сочетанием составили 20,2% от всех госпитализированных в гнойное отделение ВГК БСМП. В 58,8% случаев диагностировано выраженное гнойно-некротическое поражение конечностей, число же пациентов с критической ишемией конечностей и с выраженными гнойно-некротическими изменениями диагностировано в 72,3% случаев. Оперативные вмешательства в связи с гнойно-некротическим поражением конечностей и гангреной ежегодно составляли 5,6%-6,2% всех выполненных операций гнойного отделения.

Из 100 пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, поступивших на лечение в течение года, оперативное лечение проведено 26 (26%). Высокая ампутация выполнена 23 (23%), трём (3%) после эндоваскулярной коррекции выполнена некрэктомия на уровне пальцев и стопы.

В группе лиц с сочетанием облитерирующего атеросклероза нижних конечностей и сахарного диабета ($n=79$) оперативное лечение проведено 31 (39%). Из оперированных 22 (28%) выполнена высокая ампутация, 9 (11%) выполнена некрэктомия на уровне стопы и пальцев стоп.

Из 115 пациентов с диабетической стопой оперативное лечение проведено 24 (21%). Из них высокая ампутация выполнена в двух случаях (2%), в 22 случаях (19%) выполнена некрэктомия с ампутацией на уровне стопы и пальцев. Шесть пациентов из данной группы в ходе госпитализа-

ции оперированы повторно.

Из 81 оперированного 51 (63%) были мужчины, 30 (37%) – женщины. Средний возраст лиц, которым выполнена высокая ампутация, для мужчин – 65,5 года (Ме-64), для женщин – 80,2 года (Ме-81). Средний возраст лиц, которым выполнена некрэктомия и ампутация на уровне стопы и пальцев, для мужчин – 62,9 года (Ме-64), для женщин – 70,6 года (Ме-72).

Общая длительность лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей составила 16,4 дня (6,8-26), лиц с сахарным диабетом – 16,4 (6,9-25,9) дня. Продолжительность лечения при сочетании облитерирующего атеросклероза нижних конечностей и сахарного диабета – 19,4 дня (10,1-28,7). Длительность лечения лиц с высокой ампутацией, низкой ампутацией (некрэктомия) и получавших только консервативное лечение была достоверно выше в группе лиц, страдавших сочетанием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета (табл. 1).

Достоверных различий по таким показателям, как месяц поступления в стационар, профессия и стаж работы, семейное положение, употребление алкоголя, в исследуемых группах пациентов не выявлено.

Выполнен сравнительный анализ общей длительности лечения пациентов при наличии у них сопутствующих заболеваний. Диагноз при наличии сопутствующей патологии устанавливал терапевт по клиническим данным, результатам лабораторных и инструментальных методов обследования. Пациенты получали лечение согласно утвержденным протоколам.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов преобладала патология сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и др. ($n=214$), поражение дыхательной системы: пневмония, ХОБЛ, бронхиальная астма и др. ($n=31$), поражение органов

Таблица 1 – Длительность лечения в зависимости от основного заболевания

Диагноз	Длительность лечения в днях МЕ (LQ-UQ)		
	Высокая ампутация ($n=47$)	Низкая ампутация ($n=34$)	Консервативное лечение ($n=213$)
ОАНК ($n=100$)	20,1 (12,3-26,4)**	15,3 (8,9-23,2)**	10,1 (7,2-12,1)* **
СД ($n=115$)	19,5 (14,0-25,0)**	16,8 (9,5-23,2)**	11,2 (8,6-13,1)* **
ОАНК+СД ($n=79$)	24,1 (15,3-29,9)	18,2 (11,2-16,4)	12,5 (9,4-14,0)* **

Примечание: * – достоверно по отношению к оперированным в группах с одинаковой патологией при $p \leq 0,05$;

** – достоверно у пациентов с сочетанием ОАНК+СД по отношению к пациентам с ОАНК и СД при $p \leq 0,05$.

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): язвенная болезнь, хронический панкреатит и др. ($n=21$), поражение органов мочевого выделения: хронический пиелонефрит и др. ($n=13$). Два и более сопутствующих заболевания выявлены у 59. При наличии сопутствующих заболеваний ($n=221$) длительность лечения составила 18,3 дня, без сопутствующей патологии ($n=73$) была достоверно ниже – 10,5 дней ($p=0,048$).

Из 100 пациентов с облитерирующим атеросклерозом сопутствующие заболевания выявлены у 84 (84%). Сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы в этой группе выявлены у 82 (82%). В группе оперированных лиц с ОАНК у 23 (88%) диагностирована патология сердечно-сосудистой системы. Высокая ампутация выполнена 18 пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (78% от всех оперативных вмешательств в данной группе). Лишь у 3 человек (12%) с ОАНК, которым проведено оперативное лечение, сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлена, двум из них произведена некрэктомия на уровне стопы и пальцев, и в одном случае выполнена высокая ампутация.

Из 115 пациентов с сахарным диабетом сопутствующие заболевания выявлены у 67 (58%), в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы у 63 (55%). Из 115 пациентов с СД оперативное лечение проведено 24, в том числе 13 (54%) проведено оперативное лечение при наличии сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Высокая ампутация была выполнена только одному пациенту. Оперативное лечение выполнено в том числе 11 пациентам с сахарным диабетом без выявленной у них сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

Из 79 пациентов с сочетанием СД и ОАНК сопутствующие заболевания выявлены у 69 (87%). Сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы диагностированы у 67 пациентов, что составило 85%. При патологии со стороны сердечно-сосудистой системы оперативные вмешательства проведены 28 (90%), в том числе 19 пациентам выполнена высокая ампутация (что составило 68% от всех оперативных вмешательств в данной группе пациентов). Оперативное лечение выполнено трём пациентам без сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, одному из них выполнена высокая ампутация.

За анализируемый период после высокой ампутации умерло 50 пациентов (34,5%), из них в группе с ОАНК – 21, в группе, страдающих сахарным диабетом, – 2, у лиц с сочетанием ОАНК и СД – 27. После низкой ампутации и некрэктомии в каждой из анализируемых групп умерли 3 пациента. При наличии сопутствующих заболеваний в группе с ОАНК умерли всего после операции 23, что составило 95,8% всех умерших в данной группе. У лиц с хирургическими осложнениями сахарного диабета у всех 5 умерших были сопутствующие заболевания. Из числа умерших с сочетанием ОАНК и СД у 27 (90%) из 30 были сопутствующие заболевания. В группе лиц, получавших консервативное лечение, летальных исходов не было.

При анализе динамики артериальной гипертензии у лиц, включённых методом случайной выборки в группу тестового обследования, установлено, что из числа оперированных оптимальное АД было у 1 (4%), нормальное повышенное АД – у 4 (16%), 1 степень артериальной гипертензии – у 17 (68%), 2 степень артериальной гипертензии – у 3 (12%). В группе пациентов, которым проведено только консервативное лечение (17), оптимальное АД выявлено у одного (6,5%). Нормальное повышенное АД выявлено у 6 (35%), 1 степень артериальной гипертензии – у 9 (52%), 2 степень артериальной гипертензии – у 1 (6,5%). Общее число пациентов с артериальной гипертензией в этой группе было достоверно ниже, чем у оперированных ($p=0,04$).

При анализе индекса массы тела установлено, что у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей ($n=22$) нормальный индекс массы тела выявлен у 10 (45%), избыточная масса тела – у 7 (32%), ожирение 1 степени – у 5 (23%).

У лиц с синдромом диабетической стопы и при сочетании СДС с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей ($n=20$) метаболические нарушения были выражены в большей степени, чем при ОАНК. Избыточная масса тела отмечена у 7 (35%), ожирение 1 степени – у 9 (45%), ожирение 2 степени – у 2 (10%), ($p=0,015$).

Из 25 человек, которым выполнено оперативное лечение, вредную привычку курения имел 21 (84%). У всех курящих стаж курения был более 20 лет. У 13 (50%) стаж курения был более 30 лет, у 6 (24%) более 40 лет. 19 (76%) пациентов в среднем выкуривали от 3 до 6 сигарет в день. 4

(16%) выкуривали с интенсивностью около пачки сигарет в день, 2 (8%) выкуривали с интенсивностью от 7 до 20 сигарет в день.

Из 17 пациентов, которым проведено только консервативное лечение, имели вредную привычку в виде курения 11 (65%). Стаж курения до 20 лет был выявлен у 4. У 7 (41%) стаж курения был более 20 лет. Стаж курения более 30 лет был у 3 (18%), более 40 лет у одного. Восемь человек (47%) выкуривали с интенсивностью от 3 до 6 сигарет в день. От 7 до 20 сигарет в день выкуривали 2 (12%), один выкуривал более пачки сигарет в день. Число курящих, интенсивность и длительность курения у пациентов этой группы были достоверно ниже, чем у оперированных ($p \leq 0,05$).

В результате тестового обследования установлено, что высшее образование из 42 пациентов имели 11 (26%). У 31 было среднее образование (74%). Из 17 пациентов, которым проведено только консервативное лечение, у 7 было высшее образование (41%). Из 25 пациентов, которым выполнены ампутации, высшее образование было только у 4 (16%), среднее образование было у 21 (84%). Таким образом, лица, получавшие консервативное лечение с хорошим эффектом высшее образование имели достоверно чаще ($p \leq 0,05$).

Средняя длительность основного заболевания пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, которым проведено только консервативно лечение, была 9,6 года (6,3-14,8), средняя длительность заболевания при сочетании облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета 8,8 года (5,9-14,6). Средняя длительность заболевания с основным диагнозом «сахарный диабет» составила 14,8 года (12,4-18,2).

Средняя длительность заболевания у пациентов, которым проведено оперативное лечение с основным диагнозом облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, была 14,2 года (12,6-18,8). У лиц с сочетанием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета 12,1 года (9,9-15,6). Средняя длительность заболевания у пациентов с хирургическими осложнениями сахарного диабета составила 16,2 года (12,4-19,7).

Из 17 неоперированных пациентов ранее получали консервативное лечение 12 (71%). Из 12 лечившихся амбулаторно 10 (83%) были городскими жителями, 2 (17%) – из сельской местности. Из 25 оперированных 18 (72%) никогда не

лечились амбулаторно. Из них жителями сельской местности были 10 (56%). То есть пациенты, которым помогала медикаментозная терапия, имели более высокий комплайенс, чем пациенты с высокой ампутацией, они лечились и на амбулаторном этапе, и стационарно ($p \leq 0,05$). Пациенты с низким уровнем диспансеризации чаще были жителями сельской местности (56%).

При анализе степени психологической адаптации у пациентов с эффективной консервативной терапией ($n=17$) уровень напряжения психологической адаптации составил $8,3 \pm 2,6$, верхняя квартиль 10, нижняя – 5. У пациентов, которым выполнено оперативное вмешательство ($n=25$), уровень напряжения психологической адаптации составил $13,1 \pm 3,4$, верхняя квартиль 17, нижняя – 9. То есть пациенты, которым было выполнено оперативное вмешательство, имели более низкий уровень психологической адаптации ($p=0,043$). Пациентов с критической ишемией нижних конечностей и напряжением психологической адаптации, набравших более 9 баллов по шкале психологической адаптации, можно рассматривать в связи с полученными данными как группу риска неблагоприятного исхода заболевания и высокой ампутации.

Результаты анкетного обследования, выполненного с помощью экспресс-методики оценки качества жизни (NAIF) и достоверности различий по показателям, представлены в таблице 2. У пациентов, которым проведено только консервативное лечение, и у которых не было операций в анамнезе ($n=17$), выявлены следующие показатели: физическая мобильность – 50%, эмоциональное состояние – 52%, сексуальная функция – 40%, социальная функция – 57%, познавательная функция – 78%, экономическое положение – 40%, интегрированный показатель составил – 55%. У оперированных пациентов: физическая мобильность – 30%, эмоциональное состояние – 28%, сексуальная функция – 30%, социальная функция – 39%, познавательная функция – 76%, экономическое положение – 19%, интегрированный показатель составил – 36%.

У пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей, получавших только консервативное лечение, выявлено умеренное снижение качества жизни (интегрированный показатель 55%). Незначительно была снижена познавательная функция (78%), умеренно снижены эмоциональное состояние (52%), социальная адаптация (57%) и физическая мобильность (50%), значи-

Таблица 2 – Показатели качества жизни пациентов с заболеваниями сосудов нижних конечностей

Переменные, характеризующие качество жизни	Пациенты, получавшие консервативное лечение (n=17)	Оперированные пациенты (n=25)	p
Физическая мобильность	50%	30%	0,042
Эмоциональное состояние	52%	28%	0,011
Сексуальная функция	40%	30%	0,130
Социальная функция	57%	39%	0,017
Познавательная функция	78%	76%	0,149
Экономическое положение	40%	19%	0,033
Интегрированный показатель	55%	36%	0,046

тельно снижена сексуальная функция (40%) и экономическое положение (40%). У пациентов с высокой ампутацией выявлено значительное снижение качества жизни (интегрированный показатель 36%). У этих пациентов незначительно была снижена познавательная функция (76%), значительно снижена физическая мобильность (30%), эмоциональное состояние (28%), сексуальная функция (30%), социальная адаптация (39%), резко снижено экономическое состояние (19%). Наибольшая разница по показателям качества жизни выявлена в эмоциональном состоянии (24%), экономическом положении (21%), физической мобильности (20%) и социальной адаптации (18%). Разница в сексуальной функции пациентов групп сравнения составила 10%.

Обсуждение

Пациентам с сочетанием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета при гнойно-некротических нарушениях в тканях конечностей и неэффективности консервативной терапии выполнена высокая ампутация в 28% случаев. При облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей высокие ампутации выполнены в 23% случаев ($p=0,037$). Таким образом, синдром взаимного отягощения в случае сочетания облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета чаще приводил к ампутации, что снижало и качество жизни пациентов. Усугубляли риск высокой ампутации сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение. При гнойно-некротических осложнениях сахарного диабета, но эффективном консервативном лечении 19% пациентов выполнены оперативные вмешательства, позволившие сохранить наибольшую длину конечности. При

сочетании облитерирующего атеросклероза и сахарного диабета течение патологического процесса было наименее благоприятным. Средняя длительность заболевания до гнойно-некротического поражения конечности была меньше, чем в других группах пациентов ($p=0,034$).

Лица с напряжением психологической адаптации и с явлениями дезадаптации являлись группой риска по высокой ампутации конечности и неблагоприятному исходу заболевания.

На основании полученных данных обозначен клинично-психологический портрет пациента, которому выполнена высокая ампутация конечности. Это мужчины, в возрасте 65 лет ($Me=64$), женщины в возрасте 80 лет ($Me=81$), имеющие сочетание облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета в течение 12,1 года и более. Имеющие сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (88%). Страдающие артериальной гипертензией (80%). Страдающие избыточным весом (55%). Курящие в течение 20 лет и более (84%) от 3 до 6 сигарет в день (76%). Эти пациенты, как правило, без высшего образования (84%), ранее не получавшие амбулаторное и стационарное лечение (72%), чаще проживающие в сельской местности (56%).

У лиц с высокой ампутацией конечности отмечено значительное снижение качества жизни (интегрированный показатель 36%) ($p \leq 0,05$). Пациенты с заболеваниями сосудов нижних конечностей, получившие эффект от консервативного лечения, благодаря чему удалось избежать ампутации, имели умеренное снижение качества жизни (интегрированный показатель 55%).

Заключение

1. Пациенты с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, диабе-

тической стопой, сочетанием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и сахарного диабета составили до 20,2% от общего числа пролеченных в отделении гнойной хирургии. Они поступили в общехирургический стационар с выраженными гнойно-некротическими осложнениями или в стадии критической ишемии нижних конечностей в 72,3% случаев, что требовало интенсивной терапии и при отсутствии эффекта от лечения срочного оперативного вмешательства. Летальность при высокой ампутации составила 34,5%.

2. Повышение эффективности как ближайших, так и отдаленных результатов лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей и гнойно некротическим поражением тканей должно быть основано на комплексном лечении основного заболевания, коррекции метаболического синдрома, эффективном лечении сопутствующих заболеваний, устранении вредных привычек и оптимизации психологической адаптации.

3. Улучшению результатов лечения лиц с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей может способствовать повышение уровня заботы человека о своем здоровье, ранняя диспансеризация лиц, подходящих под клинико-психологический портрет пациента с высокой ампутацией. Критерием эффективности результатов лечения может служить оценка качества жизни пациентов и степень их психологической адаптации.

Литература

1. Чур, Н. Н. Синдром диабетической стопы: патогенетические подходы к лечению / Н. Н. Чур // Мед. новости. – 2007. – № 13. – С. 54–56.
2. Клиническая хирургия. Национальное руководство : в 3 т. Т. 3 / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1008 с.
3. Ерошкин, С. Н. Эффективность методов реваскуляризации нижних конечностей у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / С. Н. Ерошкин, А. П. Кутько, В. П. Булавкин // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 61–68.
4. Применение плазменной системы «PlasmaJet» при выполнении высоких ампутаций нижних конечностей / А. М. Шулуто [и др.] // Рос. мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 22–25.
5. Исмаилов, Н. Б. Атеросклеротическая гангрена дистальных отделов нижних конечностей - всегда ли необходима высокая ампутация? / Н. Б. Исмаилов, А. В. Веснин // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2008. – № 9. – С. 51–55.
6. Ясевич, Т. Сахарный диабет / Т. Ясевич // Здоровоохранение. – 2011. – № 3. – С. 76–80.
7. Диабет [Электронный ресурс] : информ. бюл., нояб. 2016 / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>. – Дата доступа: 27.11.17.
8. Косинец, А. Н. Синдром диабетической стопы / А. Н. Косинец, А. А. Зеньков. – Витебск : ВГМУ, 2003. – 214 с.
9. Зеленов, М. А. Особенности ангиографической картины у больных сахарным диабетом с окклюзионно-стенозическими поражениями артерий нижних конечностей / М. А. Зеленов, И. А. Ерошкин, Л. С. Коков // Диагностика и интервенцион. радиология. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 22–29.
10. Подолинский, С. Г. Сахарный диабет в практике хирурга и реаниматолога / С. Г. Подолинский, Ю. Б. Мартов, В. Ю. Мартов. – М. : Мед. лит., 2008. – 279 с.
11. The foot in diabetes / ed. A. J. M. Boulton, P. R. Cavanagh, G. Rayman. – New Jersey : John Wiley & Sons, 2006. – 464 p.
12. Limb revascularization feasibility in diabetic patients with critical limb ischemia: results from a cohort of 344 consecutive unselected diabetic patients evaluated in 2009 / E. Faglia [et al.] // Diabetes. Res. Clin. Pract. – 2012 Mar. – Vol. 95, N 3. – P. 364–371.
13. Система профилактики ампутаций нижних конечностей у пациентов сахарным диабетом и перспективы ее внедрения в Москве / М. Б. Анциферов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 5. – С. 8–12.
14. Кугаев, М. И. Взаимосвязь патоморфологических изменений в головке поджелудочной железы с интенсивностью болевого синдрома и качеством жизни / М. И. Кугаев, А. Т. Щастный, И. В. Самсонова // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 2. – С. 31–36.
15. Пушкарев, А. Л. Методика оценки качества жизни больных и инвалидов : метод. рекомендации / А. Л. Пушкарев, Н. Г. Аринчина. – Минск, 2000. – 25 с.
16. Новик, А. А. Концепция и стратегия исследования качества жизни гастроэнтерологии (обзор) / А. А. Новик, Н. Л. Денисов, Т. И. Ионова // Терапевт. архив. – 2003. – № 10. – С. 42–46.
17. Фомин, А. В. Оценка состояния пациентов при развитии хронических заболеваний брюшной полости / А. В. Фомин // Донозоология – 2008. Методологические и методические проблемы изучения донозологического статуса в экстремальных условиях : материалы пятой междунар. науч. конф., 18–19 дек. 2008 г. – СПб. : Крисмас+, 2008. – С. 350–351.

Поступила 08.08.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Chur NN. Syndrome of diabetic foot: pathogenetic approaches to treatment. Med Novosti. 2007;(13):54-6. (In Russ.)
2. Savel'yev VS, Kirienko AI, red. Clinic surgery. National leadership: v 3 t 3. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 1008 p. (In Russ.)
3. Eroshkin SN, Kut'ko AP, Bulavkin VP. Efficiency of methods of revascularization of the lower extremities at patients with it is purulent-necrotic forms of a syndrome of diabetic foot. Novosti khirurgii. 2013;21(3):61-8. (In Russ.)
4. Osmanov EG, Antropova NV, Kachikin AS, Novikova IV, Shanavazov KA. The use of a plasma system "PlasmaJet" when performing high amputation of the lower limbs. Ros Med Zhurn. 2013;(1):22-5. (In Russ.)
5. Ismailov NB, Vesnin AV. Atherosclerotic gangrene of the distal lower extremities - is it always necessary to have a high amputation? Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova. 2008;(9):51-5. (In Russ.)
6. Yasevich T. Diabetes. Zdravookhranenie. 2011;(3):76-80. (In Russ.)
7. Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Diabetes [Elektronnyi resurs]: inform biul noiab 2016. Rezhim dostupa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru>. Data dostupa: 27.11.17. (In Russ.)
8. Kosinets AN, Zen'kov AA. Diabetic foot syndrome. Vitebsk, RB: VGMU; 2003. 214 p. (In Russ.)
9. Zelenov MA, Eroshkin IA, Kokov LS. Features angiographic pattern in diabetic patients with occlusive and stenotic lesions of lower limb arteries. Diagnostika Interventsion Radiologii. 2007;1(2):22-9. (In Russ.)
10. Podolinskiy SG, Martov YuB, Martov VYu. Diabetes mellitus in the practice of the surgeon and the emergency physician. Moscow, RF: Med lit; 2008. 279 p. (In Russ.)
11. Boulton AJM, Cavanagh PR, Rayman G, ed. The foot in diabetes. New Jersey: John Wiley & Sons; 2006. 464 p.
12. Faglia E, Clerici G, Losa S, Tavano D, Caminiti M, Miramonti M, et al. Limb revascularization feasibility in diabetic patients with critical limb ischemia: results from a cohort of 344 consecutive unselected diabetic patients evaluated in 2009. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Mar;95(3):364-71. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.033
13. Antsiferov MB, Komelyagina EYu, Volkovoy AK, Myskina NA. Prevention of lower limb amputations in patients with diabetes and the prospects of its implementation in Moscow. Problemy Endokrinologii. 2007;53(5):8-12. (In Russ.)
14. Kugaev MI, Shchastnyy AT, Samsonova IV. Interrelation of pathomorphologic changes in a pancreas head with intensity of a pain syndrome and quality of life. Novosti Khirurgii. 2011;19(2):31-6.
15. Pushkarev AL, Arinchina NG. Technique of assessment of quality of life of patients and disabled people: metod rekomendatsii. Minsk, RB; 2000. 25 p. (In Russ.)
16. Novik AA, Denisov NL, Ionova TI. The concept and strategy of quality of life studies in gastroenterology (review). Terapevt Arkhiv. 2003;(10):42-6. (In Russ.)
17. Fomin AV. Assessment of patients with chronic diseases of the abdominal cavity. V: Donozologiya – 2008. Metodologicheskie i metodicheskie problemy izucheniia donozologicheskogo statusa v ekstremal'nykh usloviakh: materialy piatoi mezhdunar nauch konf 18-19 dek 2008 g. Saint Petersburg, RF: Krismas+; 2008. P. 350-1. (In Russ.)

Submitted 08.08.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Фомин А.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Контровский А.А. – врач-хирург, Оршанская центральная поликлиника.

Information about authors:

Famin A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Faculty Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kontrovsky A.A. – surgeon, Orsha Central Polyclinic.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра факультетской хирургии. E-mail: afomin_mail@mail.ru – Фомин Анатолий Викторович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Faculty Surgery. E-mail: afomin_mail@mail.ru – Anatol V. Famin.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В СТРУКТУРЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

ГОСТИЩЕВ В.К.¹, КУПЧЕНКО А.М.², КОСИНЕЦ В.А.²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 51-60.

ANTIBACTERIAL THERAPY IN THE STRUCTURE OF MEDICINES USED IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERITONITIS

GOSTISHCHEV V.K.¹, KUPCHENKO A.M.², KOSINETS V.A.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

Vestnik VGMU. 2017;16(6):51-60.

Резюме.

Цель – анализ структуры и частоты назначения лекарственных средств, а также оценка значимости антибактериальной терапии в комплексном лечении пациентов с распространенным перитонитом.

Материал и методы. Проведен анализ структуры и частоты назначения лекарственных средств в комплексном лечении 319 пациентов с распространенным перитонитом. Сбор данных проводился на основе медицинской документации. Фиксировались применяемые лекарственные средства, которые назначались в соответствии со стандартами диагностики и лечения пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. В работе использовалась международная АТС классификация лекарственных средств.

Результаты. С 2007г. по 2016г. было выполнено 3957 курсов назначений лекарственных средств у 319 пациентов с распространенным перитонитом, при этом использовано 37 наименований лекарственных средств. Все они входили в 5 основных групп, применяющихся для лечения органов и систем: средства, влияющие на кроветворение и кровь (В) – 41,93% всех назначений; противомикробные средства для системного применения (J) – 25,90% всех назначений; средства, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ (А) – 13,04% всех назначений; средства, влияющие на нервную систему (N) – 12,74% всех назначений; средства, влияющие на костно-мышечную систему (M) – 6,39% всех назначений. Противомикробные препараты для системного применения назначались всем пациентам с распространенным перитонитом. Среди отдельных противомикробных средств наиболее часто назначались: метронидазол (94,1% пациентов), ципрофлоксацин (77,7% пациентов), цефотаксим (74,3% пациентов). Наиболее финансово затратной была группа противомикробных препаратов для системного применения, доля которых составила более 50% расходов, а также группа плазмозамещающих и перфузионных растворов (B05) и средств, влияющих на систему крови и гемопоэз (B01), которые составили около 40% расходов. Заключение. Фармакоэкономический анализ позволяет объективно оценить практику потребления лекарственных средств у пациентов с распространенным перитонитом, клиническую и экономическую обоснованность их назначения, что выявляет пути оптимизации фармакотерапии.

Ключевые слова: распространенный перитонит, антибактериальная терапия, лекарственные средства.

Abstract.

Objectives. To analyze the structure and the administration frequency of medicines, as well as to evaluate the significance of antibacterial therapy in complex treatment of patients with generalized peritonitis.

Material and methods. The structure and administration frequency of medicines in complex treatment of 319 patients

with generalized peritonitis were analyzed. Data collection was carried out on the basis of medical documentation. We recorded the medicines used that were prescribed in accordance with the standards of diagnosing and treatment of patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity. In this work international ATC classification of medicines was used. Results. From 2007 to 2016 in 319 patients with generalized peritonitis 3957 courses of medicines administrations were provided, during which 37 names of medicines were used. All of them were included in 5 major groups applied for the treatment of organs and systems: medicines, that influence hemopoiesis and the blood (B) – 41,93% of all administrations; antimicrobial medicines for systemic use (J) – 25,90% of all prescriptions; medicines, that influence the digestive tract and metabolism (A) – 13,04% of all administrations; medicines, that influence the nervous system (N) – 12,74% of all prescriptions; medicines, that influence the osteomuscular system (M) – 6,39% of all administrations. Antimicrobial medicines for systemic use were prescribed to all patients with generalized peritonitis. Among individual antimicrobial preparations metronidazole (94,1% of patients), ciprofloxacin (77,7% of patients), cefotaxime (74,3% of patients) were prescribed most frequently. The most costly group was that of antimicrobial medicines for systemic use, the share of which made up more than 50% of the expenses, as well as the group of plasma substitution and perfused solutions (B05) and agents influencing the system of blood and hemopoiesis (B01), that amounted to about 40% of the costs. Conclusions. Pharmacoeconomic analysis allows to evaluate the actual practice of medicines consumption in complex treatment of patients with generalized peritonitis, clinical and economic soundness of their prescription, which identifies the ways to optimize pharmacotherapy.

Key words: generalized peritonitis, antibacterial therapy, medicines.

Лечение пациентов с распространенным перитонитом является актуальной проблемой, что связано с высокой летальностью и значительной вероятностью развития неблагоприятных исходов при данной патологии. Перитонит встречается у 15-30% пациентов с острой хирургической патологией вследствие нарушения целостности при острых воспалительных заболеваниях и травмах органов брюшной полости [1-5]. Средняя длительность пребывания пациента в стационаре составляет 26-44 дня, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 6-9 дней [1, 2, 5]. Тяжелое течение перитонита сопровождается высокой частотой развития осложнений, которая достигает 30-50% [1, 2, 6]. Наиболее часто возникают раневые осложнения (17-29%), эвентрации (5-6,5%), послеоперационные вентральные грыжи (3,5-5%), пневмония (3-4%), кишечные свищи (3,5-6%), сепсис (3,5%), поздняя спаечная кишечная непроходимость (2-3%) [1, 3, 6, 7].

Распространенный перитонит является финансово затратным заболеванием для системы здравоохранения любой страны. Средняя стоимость лечения одного пациента с интраабдоминальной инфекцией, которая была устранена в течение одного оперативного вмешательства, в европейских клиниках составляет 4 500 – 6 000 €, а стоимость пребывания в стационаре в сутки около 420-500 € [8, 9, 10, 11]. Антибиотикотерапия является важной составляющей в комплексном лечении пациентов с интраабдоминальной инфекцией и занимает почти половину затрат стационарного

лечения (40-48,5%) [10, 12]. Особенно большие затраты несут учреждения здравоохранения при инфекциях, вызванных антибиотикоустойчивыми микроорганизмами, что приводит к увеличению показателей летальности, более длительной госпитализации, излишним затратам на антибактериальные препараты и влияет на стоимость лечения в целом. Инфекции, вызванные множественно устойчивыми микроорганизмами, увеличивают затраты стационара на лечение пациента в среднем на 6 000 – 30 000\$, в 3 раза увеличивают риск смерти и в 1,7 раза продолжительность пребывания в стационаре [13, 14].

При выборе антибактериального препарата основным критерием является спектр его противомикробной активности и чувствительность идентифицированного микроорганизма к нему. Однако получить результаты бактериологического исследования невозможно сразу после оперативного вмешательства, поэтому в большинстве случаев антибактериальную терапию приходится начинать эмпирически. Кроме того, в последнее время проводятся фармакоэкономические исследования антибактериальных препаратов, в которых, кроме оценки их эффективности и безопасности, учитываются все расходы, связанные с лечением инфекции, причем для выбора оптимальной схемы антибактериальной терапии эти показатели рассматриваются в связи друг с другом [12, 14].

Фармакоэкономический анализ позволяет объективно оценить практику потребления

лекарственных средств у пациентов с распространенным перитонитом, клиническую и экономическую обоснованность их назначения, что выявляет пути оптимизации фармакотерапии.

Цель исследования – провести анализ структуры и частоты назначения лекарственных средств, а также оценка значимости антибактериальной терапии в комплексном лечении пациентов с распространенным перитонитом.

Материал и методы

Проведен анализ лекарственной терапии у 319 пациентов с распространенным перитонитом, которые проходили лечение в хирургических отделениях УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» с 2007 по 2016 гг. Всем пациентам при поступлении проводилась согласно принятым в Республике Беларусь протоколам (приказ МЗ РБ № 549 от 27.09.2005 г. и Постановление МЗ РБ № 120 от 14.12.2015 г. «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с острыми хирургическими заболеваниями») стандартная диагностика острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Оперативное вмешательство заключалось в выполнении срединной лапаротомии, взятии выпота брюшной полости на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, удалении экссудата с помощью электроотсоса, проведении ревизии органов брюшной полости с выявлением и ликвидацией источника перитонита, назоинтестинальной декомпрессии кишечника, санации и дренировании брюшной полости, ушивании лапаротомной раны или, по показаниям, программной лапаростомии.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили мониторинг и коррекцию кислотно-щелочного состояния, водно-электролитных и белковых расстройств, нарушений гемостаза и микроциркуляции; устранение дыхательной, сердечно-сосудистой и печеночно-почечной недостаточности; восстановление моторно-эвакуационной функции кишечника; с целью борьбы с инфекцией назначалась антибактериальная терапия.

В зависимости от метода исследования микрофлоры перитонеального экссудата и определения чувствительности к антибактериальным препаратам все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на три группы:

1-я группа – пациенты, проходившие лечение в хирургических отделениях УЗ «ВГКБСМП» в 2007-2009 гг., у которых проводилось микробиологическое исследование перитонеального экссудата и определение чувствительности к антибактериальным препаратам методом бумажных дисков – 96 человек (30,1%).

2-я группа – пациенты, проходившие лечение в хирургических отделениях УЗ «ВГКБСМП» в 2010-2014 гг., у которых проводилось микробиологическое исследование перитонеального экссудата с помощью тест-систем «ИД-ЭНТЕР» и «ИД-АН» и коррекция антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам, выявленной с помощью тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-ПСЕВ», «АБ-АН», разработанных в Витебском государственном медицинском университете, – 144 человека (45,1%).

3-я группа – пациенты, проходившие лечение в хирургических отделениях УЗ «ВГКБСМП» в 2015-2016 гг., которым после выполнения оперативного вмешательства назначалась эмпирическая антибактериальная терапия (до получения результатов микробиологического исследования), разработанная на основании данных, полученных при использовании тест-систем «ИД-ЭНТЕР» и «ИД-АН», «АБ-СТАФ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)», «АБ-ПСЕВ», «АБ-АН» – 79 человек (24,8%).

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, нозологическим формам, характеру сопутствующей патологии, а также тяжести состояния при поступлении по шкале АРАСНЕ II и Мангеймскому перитонеальному индексу (МПИ) ($p > 0,05$).

В зависимости от локализации источника распространенного перитонита на протяжении ЖКТ были выделены следующие уровни:

1-й уровень – перитонит вследствие заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки;

2-й уровень – перитонит вследствие заболеваний брыжеечной части тонкой кишки;

3-й уровень – перитонит вследствие заболеваний толстой кишки.

Сбор данных о применяемых лекарственных средствах (ЛС) и сроках их назначения проводился на основе медицинской документации (карта стационарного пациента – форма 003/у). Показатели заносились в базу данных, созданную с помощью Microsoft Excel. В работе использовалась международная АТС (Anatomical /

Therapeutic / Chemical) – Анатомическая / Терапевтическая / Химическая классификация лекарственных средств [15]. Данная классификация рекомендована Всемирной Организацией Здравоохранения для проведения статистических исследований в области потребления ЛС. Учитывались лекарственные препараты, которые назначались для лечения пациентов с распространенным перитонитом в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения взрослого населения с острыми хирургическими болезнями, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь № 549 от 27.09.2005 г. и №120 от 14.12.2015 г., без учета ЛС для лечения сопутствующей патологии. Был проведен VEN-анализ (распределение ЛС по степени жизненной важности), который позволяет оценить обоснованность врачебных назначений. Всем ЛС присваивались следующие категории: «V» – ЛС, входящее в нормативный документ, «N» – ЛС в нормативных документах не значится. Частота назначения ЛС рассчитывается как отношение числа пациентов, которым назначали ЛС, к общему числу исследуемых пациентов, выражается в процентах и отражает только факт назначения препарата без учета длительности применения. Структура назначений рассчитывается как отношение числа назначений курсов каждого ЛС к общему числу назначений курсов ЛС всем исследуемым пациентам, выражается в процентах. Курсом назначения ЛС считался период времени от назначения ЛС до его отмены в связи прекращением лечения либо его заменой на другое ЛС.

С целью оценки затрат на ЛС в общей структуре расходов был проведен ABC – анализ, позволяющий оценить структуру потребления лекарственных средств, и в соответствии с которым все назначаемые лекарственные средства были разделены на группы: «А» – наиболее затратная (80% всех расходов), «В» – среднезатратная (15% расходов), «С» – малозатратная (5% затрат). В качестве цен на ЛС при проведении анализа были использованы закупочные цены аптеки УЗ «ВГКБСМП» в период с 01.01.2007 г. по 01.06.2016 г., представленные в виде средней цены в долларах США по курсу на конец каждого расчетного года по курсу Национального банка Республики Беларусь. Все применяемые ЛС были выстроены в таблице в порядке от наиболее к наименее финансово ресурсоемким, при этом рассчитывали кумулятивный (накопительный) процент.

Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к исследованиям в области медицины с использованием электронных пакетов анализа «STATISTICA 6.0» и «Excel». Для качественных переменных определяли долю (%) от общего числа случаев, критерий χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности, стоимость ЛС представлена как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности разности относительных показателей в группах рассчитывали 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считали результаты, имевшие значение вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

В период с 2007 г. по 2016 г. было выполнено 3957 курсов назначений лекарственных средств у 319 пациентов с распространенным перитонитом. При проведении комплексного лечения основного заболевания было использовано 37 наименований ЛС, которые входили в 5 основных анатомических групп, применяющихся для лечения органов и систем (рис. 1).

Основу фармакотерапии пациентов с распространенным перитонитом на всех уровнях повреждения ЖКТ составляли ЛС трех групп: средства, влияющие на кроветворение и кровь (В), противомикробные средства для системного применения (J) и средства, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ (А) – всего 3200 назначений, или 80,9% в общей структуре назначений.

В связи с необходимостью коррекции метаболических нарушений, водно-электролитного баланса и объема циркулирующей крови в послеоперационном периоде у пациентов с распространенным перитонитом большинство назначений приходилось на средства, влияющие на кроветворение и кровь (В). В основном использовались плазмозамещающие и перфузионные растворы (B05), которые назначались 100% пациентов, их доля в общей структуре назначений ЛС составляла 38%. Среди отдельных ЛС наиболее часто использовались: раствор Рингера; 5% раствор глюкозы; 0,9% раствор натрия хлорида, которые назначались практически всем пациентам (частота назначения 99,7%, 100%, 99,4% соответственно), а также валин, который назначался 74 пациентам – 23,2%, доля в общей структуре назначений ЛС составляла 1,87% (95% ДИ 1,43-

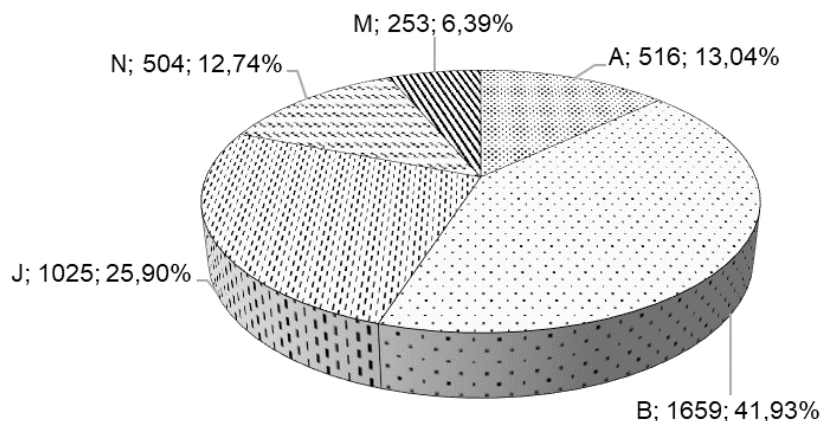


Рисунок 1 – Количество назначений и доля основных анатомических групп лекарственных средств в общей структуре назначений у пациентов с распространенным перитонитом: А – средства, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ; В – средства, влияющие на кроветворение и кровь; Ж – противомикробные препараты для системного применения; Н – средства, влияющие на нервную систему; М – средства, влияющие на костно-мышечную систему.

2,31%), инфезол, который назначался 55 пациентам – 17,2%, доля в общей структуре назначений ЛС составляла 1,39% (95% ДИ 1,01-1,77%), липовеноз, который назначался 40 пациентам – 12,5%, доля в общей структуре назначений лекарственных средств составляла 1,01% (95% ДИ 0,69-1,33%). В качестве добавок к растворам для внутривенного введения чаще всего использовались калия хлорид, который назначался 152 пациентам – 47,6%, доля в общей структуре назначений лекарственных средств составляла 3,84% (95% ДИ 3,22-4,46%); магния сульфат, который назначался 107 пациентам – 33,5%, доля в общей структуре назначений ЛС составляла 2,7% (95% ДИ 2,18-3,22%); цитофлавин, который назначался 39 пациентам – 12,2%, доля в общей структуре назначений ЛС составляла 0,99% (95% ДИ 0,67-1,31%). Средства, влияющие на систему крови и гемопоэз (В01) – фраксипарин, применялись у 155 пациентов (48,6%), доля в общей структуре назначений ЛС составляла 3,92% (95% ДИ 3,3-4,54%).

Лекарственные средства группы «Противомикробных препаратов для системного применения» (J) назначались всем пациентам с распространенным перитонитом всего 1025 раз, их доля в общей структуре назначений ЛС составляла 25,9%. Среди терапевтических / фармакологических подгрупп наибольший удельный вес в общей структуре назначений ЛС имели другие антибактериальные средства (метронидазол - J01X), доля подгруппы – 8,14% (95% ДИ 7,28-9,0%), бета-лактамы антибиотики – цефалоспорины (J01D), доля подгруппы в структуре назначений

– 7,68% (95% ДИ 6,84-8,52%) и антибактериальные препараты – производные хинолона (J01M), доля подгруппы в структуре назначений – 6,95% (95% ДИ 6,15-7,75%). Среди отдельных противомикробных средств наиболее высокую частоту назначения имели метронидазол (парентеральная форма) – в 94,1% (300 пациентов), ципрофлоксацин (парентеральная форма) – в 77,7% (248 пациентов), цефотаксим – в 74,3% (237 пациентов), цефтриаксон – в 16,9% (54 пациента), амикацин – в 15,4% (49 пациентов), имипенем – в 14,7% (47 пациентов).

На протяжении времени изменялась частота назначения отдельных антибактериальных препаратов у пациентов 1-й группы (2007-2009 гг.), 2-й группы (2010-2014 гг.) и 3-й группы (2015-2016 гг.). Частота назначения цефалоспоринов и метронидазола (29,8%, 29,5%, 29,8% и 30,8%, 31,5%, 32,0% от всех назначений антибактериальных препаратов соответственно, $p > 0,05$) во всех трех группах пациентов оставалась примерно одинаковой.

Однако отмечалось увеличение частоты назначения карбапенемов с 4,4% в 1-й группе до 5,4% во 2-й группе и 8,0% в 3-й группе пациентов, то есть в 1,8 раза (χ^2 Пирсона = 3,66, $p_{1-3} = 0,0557$). Также отмечалось увеличение частоты назначения цефтриаксона (с 2,5% в 1-й группе до 16,4% в 3-й группе пациентов, χ^2 Пирсона = 33,22, $p_{1-3} = 0,00001$) при параллельном снижении частоты назначения цефотаксима (с 26,7% в 1-й группе до 25,6% во 2-й группе и до 12,9% в 3-й группе, χ^2 Пирсона = 15,06, $p_{1-3} = 0,0001$).

Заметно увеличивалась частота назначения ципрофлоксацина (с 23,5% в 1-й группе до 27,8% во 2-й группе и до 29,3% в 3-й группе, χ^2 Пирсона = 15,06, $p_{1-3}=0,0001$) при параллельном снижении частоты назначения амикацина (с 9,8% в 1-й

группе, до 3,7% во 2-й группе и 0% в 3-й группе пациентов, χ^2 Пирсона = 23,49, $p_{1-3}=0,00001$). Частота назначения антибактериальных препаратов в разных группах пациентов с распространенным перитонитом представлена на рисунке 2.

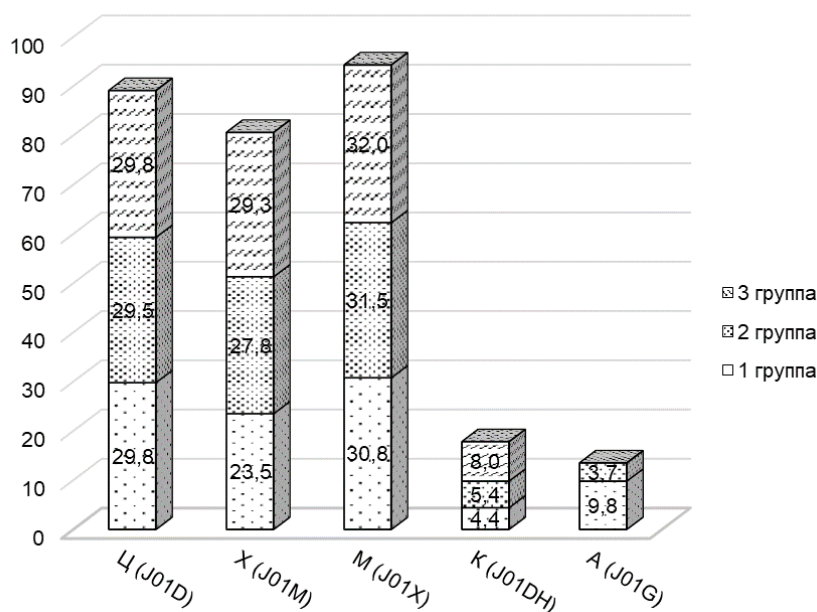


Рисунок 2 – Частотный анализ применения антибактериальных препаратов в разных группах пациентов с распространенным перитонитом: Ц (J01D) – бета-лактамы-антибиотики-цефалоспорины; X (J01M) – антибактериальные препараты – производные хинолона; М (J01X) – другие антибактериальные препараты-метронидазол; К (J01DH) – бета-лактамы-антибиотики-карбапенемы; А (J01G) – аминогликозидные антибиотики.

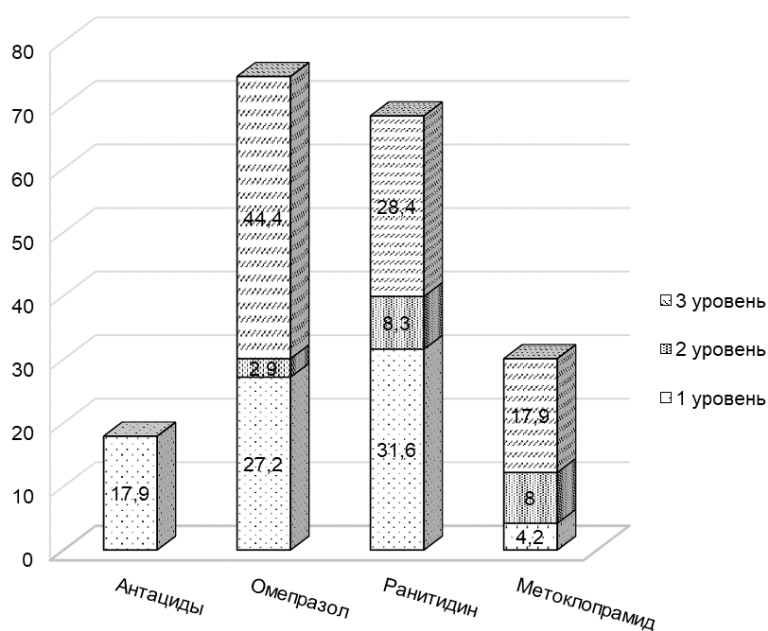


Рисунок 3 – Частота использования лекарственных средств, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ (А), у пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от уровня повреждения ЖКТ.

ЛС, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ (А), назначались у пациентов с распространенным перитонитом 516 раз, в общей структуре назначений ЛС их доля составила 13,04% (95% ДИ 11,96-14,12%). При этом наиболее часто назначались препараты, применяемые при состояниях, связанных с нарушениями кислотности (А02) – 417 назначений, доля в структуре назначений составила 10,54% (95% ДИ 9,56-11,52%) и препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ (А03) – 99, доля в структуре назначений составила 2,5% (95% ДИ 2,0-3,0%). Среди терапевтических / фармакологических подгрупп наибольший удельный вес в общей структуре назначений ЛС составляли противоязвенные средства (А02В) и стимуляторы моторики ЖКТ (А03F). Среди ЛС подгруппы противоязвенных средств и препаратов, применяемых при гастро-эзофагальном рефлюксе (А02В), ранитидин (пероральная, парентеральная форма) назначался у 216 пациентов (67,6%), омепразол (пероральная форма) – у 134 пациентов (42%), антациды (А02А) назначали у 67 пациентов (21%). При более детальном рассмотрении

частота назначения ЛС, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ (А), зависела от уровня нарушения целостности ЖКТ (рис. 3).

Антациды (гидроокись алюминия+магния) назначались 17,9% пациентов только при 1-ом уровне нарушения целостности ЖКТ, доля в структуре назначений – 1,4%. Противоязвенные средства (ранитидин и омепразол) при 1-м уровне нарушения целостности ЖКТ назначались у 31,6% и 27,2% пациентов соответственно, при 2-м уровне нарушения целостности ЖКТ их использовали у 8,3% и 2,9% пациентов соответственно, при 3-м уровне – у 28,4% и 44,4% пациентов соответственно. Доля в структуре назначений ранитидина (парентеральная форма) составляла – 5,5%, омепразола (пероральная форма) – 3,6%. Отмечалось увеличение использования стимуляторов моторики ЖКТ (метоклопрамида) при нарушении целостности тонкой и толстой кишки. При 1-м уровне нарушения целостности ЖКТ метоклопрамид назначался у 4,2% пациентов, при 2-м уровне – у 8,0%, при 3-м уровне – у 17,9% пациентов.

Сравнительная характеристика структуры и частоты назначений лекарственных средств

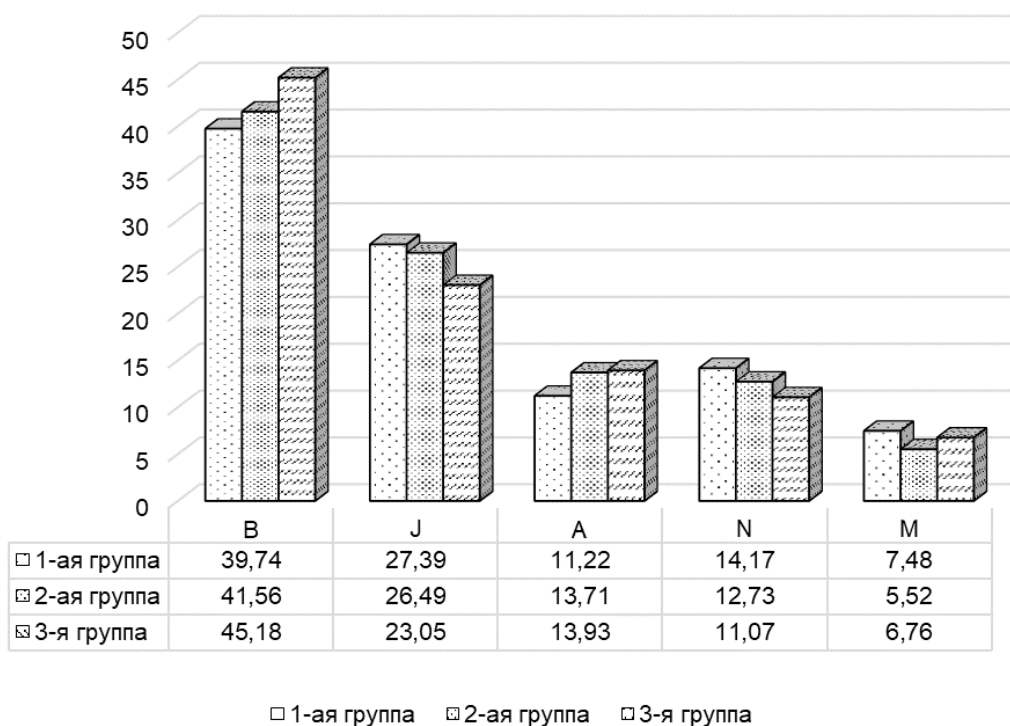


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика структуры и частоты назначений лекарственных средств у пациентов с распространенным перитонитом разных групп: А – средства, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ; В – средства, влияющие на кроветворение и кровь; Ж – противомикробные препараты для системного применения; Н – средства, влияющие на нервную систему; М – средства, влияющие на костно-мышечную систему.

у пациентов с распространенным перитонитом разных групп представлена на рисунке 4.

Как видно на рисунке 4, у пациентов 3-й группы отмечается увеличение количества назначений средств, влияющих на кроветворение и кровь (В) с 39,74% всех назначений в 1-ой группе до 41,56% (2-я группа) и до 45,18% (χ^2 Пирсона = 6,42, $p_{1-3}=0,0113$), что связано с патогенетическим обоснованием необходимости коррекции метаболических нарушений, водно-электролитного баланса и объема циркулирующей крови в послеоперационном периоде.

Назначение пациентам 3-ей группы разработанных схем эмпирической антибактериальной терапии сопровождалось снижением необходимости коррекции антибактериальной терапии и, следовательно, уменьшением частоты назначения противомикробных препаратов для системного применения с 27,39% в 1-ой группе и 26,49% во 2-ой группе до 23,05% (χ^2 Пирсона = 3,98, $p=0,0462$, χ^2 Пирсона = 5,24, $p=0,0220$ соответственно).

Также отмечалось уменьшение частоты назначения средств, влияющих на нервную систему (N) – анальгетиков (промедол, метамизол натрия), частота назначения которых составляла 14,17%, 12,73%, 11,07% соответственно (χ^2 Пирсона = 4,59, $p_{1-3}=0,0322$).

Все ЛС, применявшиеся у пациентов с распространенным перитонитом, были распределены по степени жизненной важности в отношении основного заболевания. Согласно формальному VEN-анализу, категорию «V» ЛС составляли 100% или 37 ЛС всей номенклатуры, на общую сумму 71 612,39 у.е. Наиболее финансово затратными во всех группах пациентов были противомикробные препараты для системного применения (J01), доля которых составила 51,96% в 1-й группе, 59,73% – во 2-й группе и 54,35% – в 3-й группе пациентов. Доля плазмозамещающих и перфузионных растворов (B05) и средств, влияющих на систему крови и гемопоэз (B01), составила 43,13% в 1-й группе, 36,69% – во 2-й группе и 41,47% – в 3-й группе пациентов.

Среди отдельных лекарственных средств, относящихся к группе противомикробных препаратов для системного применения, наиболее затратными в 1-ой группе пациентов были цефотаксим – 27,34% всех расходов на АБ препараты (2 433,60 у.е.), имипенем – 25,17% (2 240,16 у.е.), метронидазол (парентеральная форма) – 19,95% (1 776,06 у.е.) и ципрофлоксацин (парентераль-

ная форма) – 16,14% (1 436,16 у.е.).

Среди отдельных лекарственных средств, относящихся к группе противомикробных препаратов для системного применения, наиболее затратными во 2-ой группе пациентов были имипенем – 33,17% всех расходов на АБ препараты (7 194,36 у.е.), цефотаксим – 14,69% (3 185,52 у.е.), стизон – 14,27% (3 095,04 у.е.), ципрофлоксацин (парентеральная форма) – 11,53% (2 500,08 у.е.) и метронидазол (парентеральная форма) – 11,01% (2 388,78 у.е.).

Среди отдельных лекарственных средств, относящихся к группе противомикробных препаратов для системного применения, наиболее затратными в 3-ей группе пациентов были имипенем – 50,59% всех расходов на АБ препараты (4 997,28 у.е.), ципрофлоксацин (парентеральная форма) – 14,22% (1 404,48 у.е.), метронидазол (парентеральная форма) – 12,51% (1 235,79 у.е.).

Обсуждение

Согласно частотному анализу основу комплексного лечения пациентов с распространенным перитонитом составляли ЛС трех основных групп: «Кроветворение и кровь» (наиболее часто применяли средства подгруппы плазмозамещающих и перфузионных растворов); «Противомикробные средства для системного применения» (наиболее часто бета-лактамы антибиотики – цефалоспорины, производные хинолона и метронидазол), что не зависело от уровня нарушения целостности ЖКТ; «Пищеварительный тракт и обмен веществ», наиболее часто назначались средства, применяемые при состояниях, связанных с нарушениями кислотности при 1-м уровне нарушения целостности ЖКТ. Отмечалось увеличение использования стимуляторов моторики ЖКТ (метоклопрамида) при нарушении целостности тонкой и толстой кишки.

Несмотря на то, что доля в общей структуре назначений противомикробных препаратов для системного применения составляет 25,9%, данная группа лекарственных средств относилась к наиболее финансово затратным. Доля противомикробных препаратов для системного применения (J01) в денежном выражении составила 51,96% в 1-й группе, 59,73% – во 2-й группе и 54,35% – в 3-й группе пациентов. Использование предложенных нами эмпирических схем антибактериальной терапии в отношении наиболее часто выявляемых возбудителей распространен-

ного перитонита при разных уровнях нарушения целостности желудочно-кишечного тракта является фармакоэкономически предпочтительной стратегией: суммарная экономия средств с учетом уровня повреждения желудочно-кишечного тракта в комплексном лечении пациентов с распространенным перитонитом в расчете на 79 пациентов 3-й группы составила 44 153,77 у.е.

Заключение

1. В общей структуре назначений при лечении пациентов с распространенным перитонитом на всех уровнях повреждения ЖКТ наиболее часто используемыми являются ЛС трех групп: «Кровотворение и кровь» (В) – 41,93% всех назначений, «Противомикробные средства для системного применения» (J) – 25,9% всех назначений и «Пищеварительный тракт и обмен веществ» (А) – 13,04% всех назначений.

2. Противомикробные препараты для системного применения назначаются всем пациентам с распространенным перитонитом, их доля в общей структуре назначений ЛС составляет 25,9%. Среди отдельных противомикробных средств наиболее высокую частоту назначения имеют метронидазол (парентеральная форма) – 94,1%, ципрофлоксацин (парентеральная форма) – 77,7%, цефотаксим – 74,3%, цефтриаксон – 16,9%, амикацин – 15,4%, имипенем – 14,7%.

3. В результате применения разработанных эмпирических схем антибактериальной терапии отмечается увеличение частоты назначения карбапенемов в 1,8 раза, цефтриаксона – в 6,5 раз при параллельном снижении частоты назначения цефотаксима в 2,1 раза. Снизилась частота назначения амикацина (с 9,8% в 1-й группе до 3,7% во 2-й группе и 0% в 3-й группе пациентов).

4. Назначение пациентам 3-й группы разработанных схем эмпирической антибактериальной терапии сопровождается снижением необходимости коррекции антибактериальной терапии и, следовательно, уменьшением частоты назначения противомикробных препаратов для системного применения с 27,39% в 1-й группе и 26,49% во 2-й группе до 23,05% в 3-й группе пациентов (χ^2 Пирсона = 3,98, $p_{1-3}=0,0462$, χ^2 Пирсона = 5,24, $p_{2-3}=0,0220$ соответственно).

5. Согласно формальному VEN-анализу, категорию «V» составили 100% ЛС, используемых для лечения пациентов с распространенным перитонитом.

6. Наиболее финансово затратными являются противомикробные препараты для системного применения (J01), доля которых составила 51,96% в 1-й группе, 59,73% – во 2-й группе и 54,35% – в 3-й группе пациентов. Доля плазмозамещающих и перфузионных растворов (B05) и средств, влияющих на систему крови и гемопоэз (B01), составила 43,13% в 1-й группе, 36,69% – во 2-й группе и 41,47% – в 3-й группе пациентов.

Литература

1. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 240 с.
2. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия : практ. рук. / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М. : Литтерра, 2006. – 166 с.
3. Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections / A. W. Chow [et al.] // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2010 Spring. – Vol. 21, N 1. – P. 11-37.
4. Lopez, N. A. Comprehensive review of abdominal infections / N. Lopez, L. Kobayashi, R. Coimbra // World J. Emerg. Surg. – 2011 Feb. – Vol. 6. – P. 7.
5. Mulari, K. Severe secondary peritonitis following gastrointestinal tract perforation / K. Mulari, A. Leppaniemi // Scan. J. Surg. – 2004. – Vol. 93, N 3. – P. 204-208.
6. Рыбачков, В. В. Перитонит / В. В. Рыбачков, К. В. Костюченко, С. В. Маевский. – Ярославль : ЯрМедиаГруп, 2010. – 304 с.
7. Sepsis in general surgery: a deadly complication / L. J. Moore [et al.] // Am. J. Surg. – 2009 Dec. – Vol. 198, N 6. – P. 868-874.
8. Клинико-фармакологический анализ стоимости лечения распространенного гнойного перитонита / Р. З. Макушкин [и др.] // Мед. вестн. Север. Кавказа. – 2011. – № 4. – С. 53-55.
9. Cost of care for inpatients with community-acquired intra-abdominal infections / P. Cattani [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2002 Nov. – Vol. 21, N 11. – P. 787-793.
10. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: a retrospective study / L. Dalfino [et al.] // World J. Emerg. Surg. – 2014 Jun. – Vol. 9. – P. 39.
11. Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods / R. R. Roberts [et al.] // Med. Care. – 2010 Nov. – Vol. 48, N 11. – P. 1026-1035.
12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 464 с.
13. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections / J. Edelsberg [et al.] // Surg. Infect. (Larchmt). – 2008 Jun. – Vol. 9, N 3. – P. 335-347.
14. Treatment cost of secondary peritonitis in Germany: a comparative study of medical cost incurred for tigecycline therapy and standard regimens / J. Kresimon [et al.] // Crit.

Care. – 2010. – Vol. 14, suppl. 1. – P. 54.

15. Справочник лекарственных средств Формулярного ко-

митета. 2008 год / под ред. П. А. Воробьева. – 4-е изд., доп. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 721 с.

Поступила 01.11.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

- Gostishchev VK, Sazhin VP, Avdovenko AL. Peritonitis. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2002. 240 p. (In Russ.)
- Savel'yev VS, Gelfand BR, red. Abdominal surgical infection: clinic, diagnostics, antimicrobial therapy: prakt ruk. Moscow, RF: Litterra; 2006. 166 p. (In Russ.)
- Chow AW, Evans GA, Nathens AB, Ball CG, Hansen G, Harding GK, et al. Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010 Spring;21(1):11-37.
- Lopez NA, Kobayashi L, Coimbra R. Comprehensive review of abdominal infections. World J Emerg Surg. 2011 Feb;6:7. doi: 10.1186/1749-7922-6-7.
- Mulari K, Leppaniemi A. Severe secondary peritonitis following gastro-intestinal tract perforation. Scand J Surg. 2004;93(3):204-8. doi: 10.1177/145749690409300306
- Rybachkov VV, Kostyuchenko KV, Maevskiy SV. Peritonitis. Yaroslavl, RF: IarMediaGrup; 2010. 304 p.
- Moore LJ, Moore FA, Jones SL, Xu J, Bass BL. Sepsis in general surgery: a deadly complication. Am J Surg. 2009 Dec;198(6):868-74. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.025
- Makushkin RZ, Murav'yev KA, Khatsiev BB, Mysnik VI, Petizhev EB. Clinical-pharmacological analysis of the cost of treatment of generalized purulent peritonitis. Med Vestn Sever Kavkaza. 2011;(4):53-5. (In Russ.)
- Cattan P, Yin D, Sarfati E, Lyu R, de Zelicourt M, Fagnani F. Cost of care for inpatients with community-acquired intra-abdominal infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002 Nov;21(11):787-93. doi: 10.1007/s10096-002-0834-x
- Dalfino L, Bruno F, Colizza S, Concia E, Novelli A, Rebecchi F, et al. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: a retrospective study. World J Emerg Surg. 2014 Jun;9:39. doi: 10.1186/1749-7922-9-39
- Roberts RR, Scott RD, Hota B, Kampe LM, Abbasi F, Schabowski S, et al. Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods. Med Care. 2010 Nov;48(11):1026-35. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181ef60a2
- Strachunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. Practical guidance on an anti-infectious chemotherapy. Smolensk, RF: MAKMAKh; 2007. 464 p. (In Russ.)
- Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. Surg Infect (Larchmt). 2008 Jun;9(3):335-47. doi: 10.1089/sur.2006.100
- Theidel U, Runge C, Rychlik R, Krueger W. Treatment cost of secondary peritonitis in Germany: a comparative study of medical cost incurred for tigecycline therapy and standard regimens. Crit Care. 2010;14(Suppl 1):54. doi: 10.1186/cc8286
- Vorob'yev PA, red. Handbook of drugs the Formulary Committee. 2008. 4-e izd dop. Moscow, RF: N'iudiamed; 2008. 721 p. (In Russ.)

Submitted 01.11.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Гостищев В.К. – д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;

Купченко А.М. – старший преподаватель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Косинец В.А. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Gostishchev V.K. – Doctor of Medical Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences, professor, head of the Chair of General Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

Kupchenko A.M. – senior lecturer of the Chair of Operative Surgery & Topographic Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kosinets V.A. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. E-mail: anna.annushka75@mail.ru – Купченко Анна Михайловна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Operative Surgery & Topographic Anatomy. E-mail: anna.annushka75@mail.ru – Anna M. Kupchenko.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

СУШКОВ С.А.¹, НЕБЫЛИЦИН Ю.С.², ПАСЕВИЧ Д.М.¹, ДЕМИДОВ С.И.¹

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

²Клиника Витебского государственного медицинского университета, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 61-71.

THE CORRECTION OF ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE DISTURBANCES IN PATIENTS WITH POST-THROMBOTIC SYNDROME OF THE LOWER EXTREMITIES

SUSHKOV S.A.¹, NEBYLITSIN Y.S.², PASEVICH D.M.¹, DEMIDOV S.I.¹

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

²Vitebsk State Medical University Clinic, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):61-71.

Резюме.

Цель – оптимизировать подходы к лечению пациентов с посттромботическим синдромом вен нижних конечностей путем воздействия на функциональное состояние эндотелия кровеносных сосудов.

Материал и методы. В исследование эффективности и результатов лечения разработанного метода включены 35 пациентов с посттромботическим синдромом (ПТС) (мужчин – 24, женщин – 11). В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на две группы. В первой группе применялась стандартная схема лечения: противовоспалительные препараты, антиагреганты, эластическая компрессия. Во второй группе пациентам в комплексную схему лечения были включены препараты: флебопротектор и флеботоник – микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг (в том числе диосмин (90%) – 450 мг и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) – 50 мг) (в виде препарата «Детравен») 1000 мг в сутки в течение 30 дней, ангиопротектор – пентоксифиллин 0,08% – 250 мл 10 дней внутривенно капельно.

Результаты. Установлено, что применение в комплексном лечении препаратов: пентоксифиллин, флебопротектор и флеботоник – микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг (в том числе диосмин (90%) – 450 мг и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) – 50 мг) 1000 мг в сутки с целью коррекции функционального состояния эндотелия является патогенетически обоснованным. Отмечалось повышение концентрации эндотелина-1 в плазме, увеличение уровня интерлейкина-4, снижение количества циркулирующих эндотелиальных клеток, содержания нитратов и нитритов в плазме крови и уровня интерлейкина-6. Также отмечен регресс клинических проявлений заболевания.

Закключение. Проведенное исследование подтвердило эффективность применения в комплексном лечении пациентов с посттромботическим синдромом вен нижних конечностей препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия.

Ключевые слова: посттромботический синдром, дисфункция эндотелия, нитрозилирующий стресс.

Abstract.

Objectives. To optimize the approaches to the treatment of patients with post-thrombotic syndrome of the lower extremities veins by affecting the functional state of the blood vessels endothelium.

Material and methods. 35 patients (males – 24, females – 11) with post-thrombotic syndrome (PTS) were included in the study of the efficacy and results of treatment of the developed method. Depending on the provided treatment, patients were divided into two groups. In the first group, standard treatment regimen was used: anti-inflammatory drugs, antiaggregants, elastic compression. In the second group, the following drugs were included in the complex treatment

regimen: phlebotropic drug – micronized purified flavonoid fraction – 500 mg (including diosmin (90%) – 450 mg and flavonoids in terms of hesperidin (10%) – 50 mg) (in form of the drug «Detraven») – 1000 mg per day during 30 days, angioprotector – pentoxifylline 0,08% – 250 ml during 10 days intravenously.

Results. It has been established that the use in the complex treatment of drugs: pentoxifylline, phlebotropic drug – micronized purified flavonoid fraction – 500 mg (including diosmin (90%) – 450 mg and flavonoids in terms of hesperidin (10%) – 50 mg) – 1000 mg a day for the purpose of correcting the functional state of the endothelium is pathogenetically grounded. An increase in endothelin-1 plasma concentration, an increase in interleukin-4 level, a decrease in the number of circulating endothelial cells, nitrates and nitrites content in the blood plasma, and the interleukin-6 level were observed. Regression of clinical manifestations of the disease was also noticed.

Conclusions. The conducted study confirmed the effectiveness of the use of drugs restoring the functional state of the endothelium in the complex treatment of patients with post-thrombotic syndrome of the veins of the lower extremities.

Key words: post-thrombotic syndrome, endothelial dysfunction, S-Nitrosylation.

Лечение пациентов с посттромботическим синдромом (ПТС) остается одним из важных вопросов флебологии [1-3]. ПТС характеризуется тяжелым прогрессирующим течением, развитием в 10% случаев трофических язв, снижением трудоспособности и нередко развитием инвалидности. Это подчеркивает важность проблемы лечения и профилактики прогрессирования данной патологии [4].

Причиной прогрессирования хронической венозной недостаточности может являться дисфункция эндотелия венозных сосудов [5, 6]. Нарушение функционального состояния эндотелия будет характеризоваться неадекватным образованием в эндотелии различных биологически активных веществ. Ключевое значение в развитии нарушений функционального состояния эндотелия при хронической венозной недостаточности имеет венозная гипертензия, стаз, гипоксия сосудистой стенки, действие цитокинов. Происходят изменения в системе цитокинового и интерлейкинового обмена [7, 8]. Дисфункция эндотелия может приводить адгезии лейкоцитов к эндотелию [9]. Важную роль в её развитии может играть возрастание содержания оксида азота (NO), приводящее к возникновению нитрозилирующего стресса [10, 11].

В настоящее время важной задачей является не только выявление дисфункции эндотелия при ПТС, но и проведение лечебных мероприятий с целью коррекции имеющихся нарушений. Некоторые авторы для уменьшения синтеза NO в лечении различных заболеваний используют корректор микроциркуляции – пентоксифиллин [12, 13].

Учитывая, что в настоящее время отсутствует метод коррекции дисфункции эндотелия при ПТС целью исследования являлась оптими-

зация лечения пациентов с ПТС путем воздействия на функциональное состояние эндотелия.

Материал и методы

В исследование включено 35 пациентов с ПТС (мужчин – 24, женщин – 11). Во время приема врачи-специалисты проводили контрольную оценку тяжести заболевания по классификации СЕАР. С2 было выявлено у 7 пациентов, С₃ – у 13, С₄ – у 9, С₅ – у 4, С₆ – у 2. Все пациенты были разделены на две группы по методам лечения (табл. 1). Рандомизация проводилась методом «конвертов».

В группе №1 применялось стандартное лечение: нестероидные противовоспалительные препараты, антиагреганты, эластическая компрессия.

В группе №2 пациентам дополнительно в лечении применялись: флебопротектор и флеботоник – микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг (в том числе диосмин (90%) – 450 мг и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) – 50 мг) 1000 мг в сутки (детравен – 2 таблетки внутрь после еды) в течение 30 дней; ангиопротектор и корректор микроциркуляции – пентоксифиллин (раствор пентоксифиллина 0,08% – 250 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней внутривенно).

Осмотр и обследование пациентов проводили до начала лечения, на 10-е и 30-е сутки. Эффективность лечения оценивали по выраженности субъективных ощущений. С этой целью использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), где 0 – отсутствие симптома, 2 – умеренная степень выраженности симптома, 4 – значительная степень выраженности симптома (не влияющая на обычную активность и сон), 6 – вы-

Таблица 1 – Состав пациентов с посттромботическим синдромом вен нижних конечностей в зависимости от возраста, пола, сегмента поражения и вида лечения

Показатели	Группа № 1 (n=15)	Группа № 2 (n=20)
Возраст (лет) М±σ	55,2±14,6	52,7±13,5
Мужчин/Женщин	10/5	14/6
C ₂	3	4
C ₃	6	7
C ₄	4	5
C ₅	1	3
C ₆	1	1

раженное проявление симптома (влияющее на активность и сон).

Для объективной оценки отека измеряли маллеоларный объем с помощью градуированной ленты.

Функциональное состояние эндотелия оценивали по уровню эндотелина-1, количества в крови циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК), интерлейкинов-6 (ИЛ-6), интерлейкинов-4 (ИЛ-4) и продуктов деградации монооксида азота (нитраты/нитриты – NO₂/NO₃). Исследования выполняли до начала лечения и на 10-е сутки.

Определение эндотелина-1 в плазме крови проводили с помощью иммуноферментного набора «Quantikine ELISA» и колонок для аффинной хроматографии в соответствии с приложенной инструкцией.

В венозной крови определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток. С этой целью использовали метод J. Hladovec et al. [14].

Уровень цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск на планшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan Go.

Содержание NO₂/NO₃ в плазме крови определяли по методу Грисса [15].

Ультразвуковое исследование вен проводилось на аппарате «SSI-6000, SonoScape» фазированным датчиком на частоте 6-11 МГц.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов программ IBM SPSS Statistic 10. Данные представлялись в виде Me (медиана) и интерквартильного размаха с описанием значения 25-го и 75-го перцентилей (P25; P75). Для сравнения групп по исследуемым параметрам был использован непараметрический критерий Манна-Уитни для несвязанных групп и критерий Вилкоксона для свя-

занных групп. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

В группе №1 до лечения количество ЦЭК составляло 35 (25-41) клеток/100 мкл, в группе №2 – 37 (27-45) клеток/100 мкл. Статистическая разница в группах отсутствовала.

У пациентов группы №1 количество ЦЭК к 10-м суткам уменьшилось на 17,1% в сравнении с данными до лечения и равнялось 29 (24-33) кл/100 мкл (p<0,05). В группе №2 наблюдалось снижение количества ЦЭК на 10-е сутки на 37,8% по сравнению с показателями в группе до лечения и составляло 23 (20-28) кл/100 мкл (p<0,05) и на 30-е сутки на 37,6% по сравнению с показателями в группе до лечения и составляло 23,1 (19-27) кл/100 мкл (p<0,05) (рис. 1, 2, 3).

В группе №1 до лечения концентрация эндотелина-1 в плазме составляла 1,87 (1,58-2,01) пг/мл, в группе №2 – 1,91 (1,63-2,2) пг/мл. Статистически значимые различия в группах не наблюдались.

В группе №1 концентрация эндотелина-1 в плазме к 10-м и 30-м суткам статистически не отличалась по сравнению с показателями до начала лечения. В группе пациентов с ПТС №2 отмечалось повышение концентрации эндотелина-1 на 10-е сутки на 19,9% и на 30-е сутки на 39,8% по сравнению с показателями до лечения и составляла 2,29 (2,02-2,52) пг/мл и 2,67 (2,47-3,04) пг/мл соответственно (p<0,05) (рис. 4, 5, 6).

У пациентов группы №1 до лечения уровень ИЛ-6 в плазме составлял 11,3 (8,68-35,01) пг/мл, в группе №2 – 10,94 (6,79-17,4) пг/мл. Статистически значимые различия между группами отсутствовали.

В группе №1 уровень ИЛ-6 в плазме к 10-м

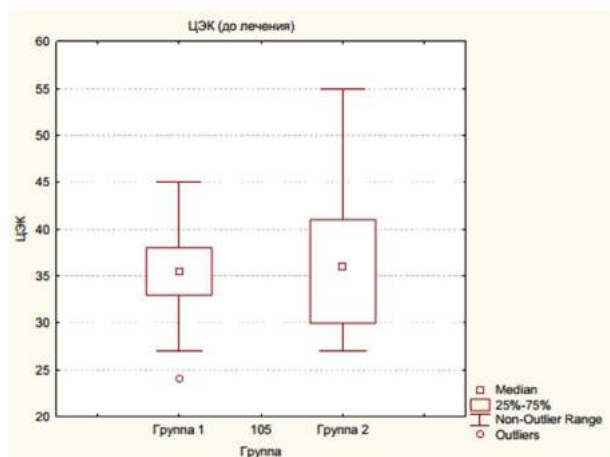


Рисунок 1 – Количество циркулирующих эндотелиоцитов до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

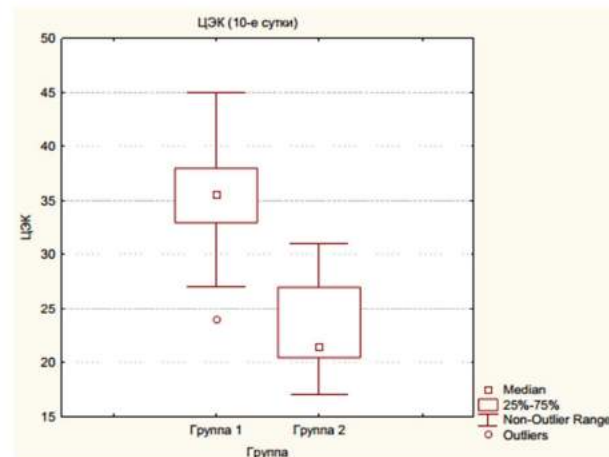


Рисунок 2 – Количество циркулирующих эндотелиоцитов на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

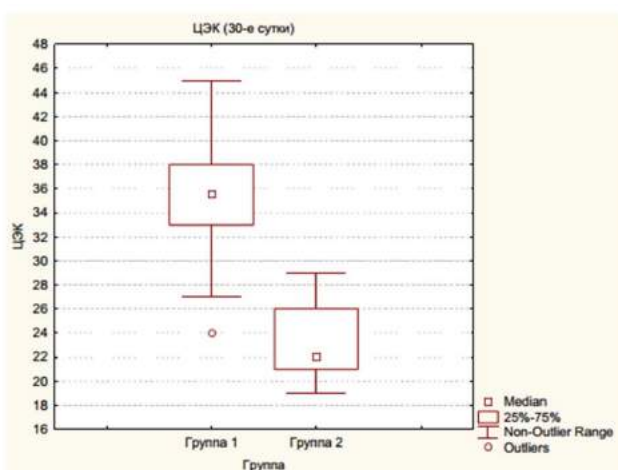


Рисунок 3 – Количество циркулирующих эндотелиоцитов на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

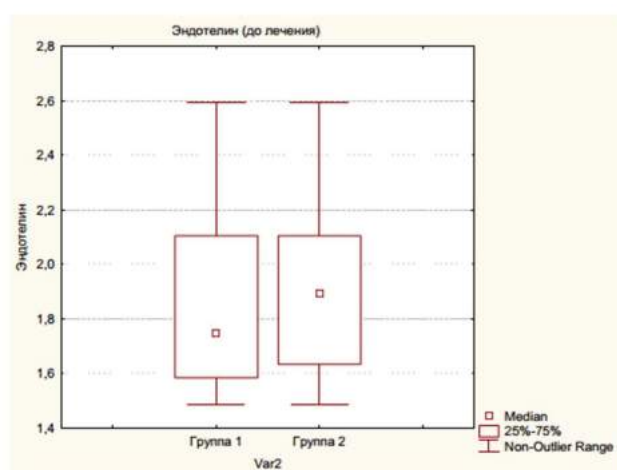


Рисунок 4 – Концентрация эндотелина-1 до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

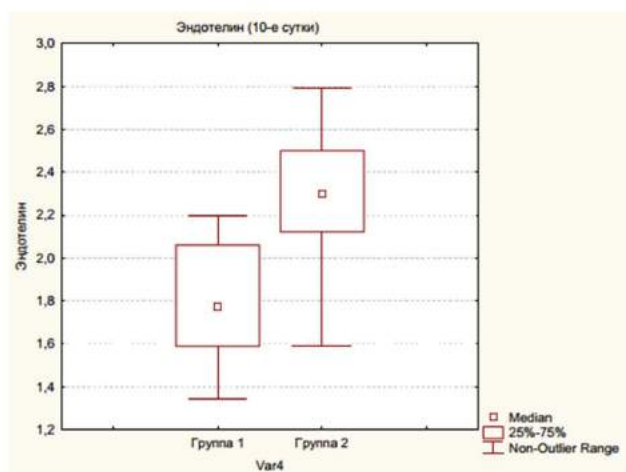


Рисунок 5 – Концентрация эндотелина-1 на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

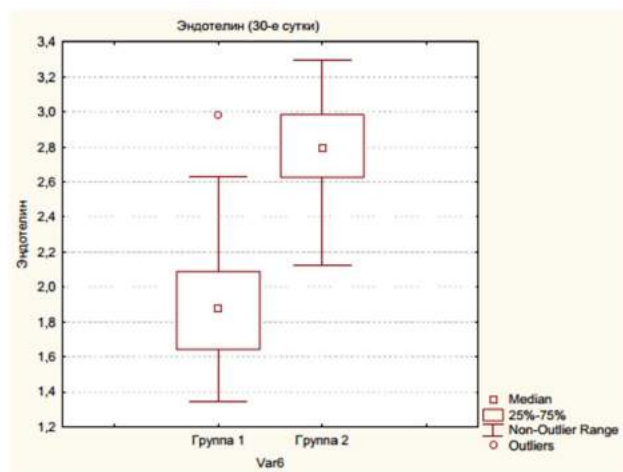


Рисунок 6 – Концентрация эндотелина-1 на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

суткам статистически не отличался по сравнению с показателями до начала лечения, на 30-е сутки отмечалось снижение на 33,4% и составляло 8,67 (6,15-10,98) пг/мл. В группе пациентов с ПТС №2 отмечалось снижение уровня ИЛ-6 на 10-е сутки на 26,8% и на 30-е сутки на 39,9% по сравнению с показателями до лечения и составлял 8,01 (6,21-9,16) пг/мл и 6,57 (5,08-8,76) пг/мл соответственно ($p < 0,05$) (рис. 7, 8, 9).

У пациентов группы №1 до лечения уровень ИЛ-4 в плазме составляла 1,41 (1,08-1,98) пг/мл, в группе №2 – 1,51 (0,79-2,1) пг/мл. Статистической разницы между группами не отмечалось.

В группе №1 уровень ИЛ-4 в плазме к 10-м и 30-м суткам статистически не отличался по сравнению с показателями до начала лечения. В

группе пациентов с ПТС №2 уровень ИЛ-4 к 10-м суткам статистически не отличался по сравнению с показателями до начала лечения, на 30-е сутки отмечалось повышение уровня ИЛ-4 на 39,1% по сравнению с показателями до лечения и составлял 2,1 (1,48-3,26) пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 10, 11, 12).

В группе №1 до лечения содержание NO_2/NO_3 составляло 120,3 (98,4-151,4) мкМ/л, в группе №2 – 124,4 (87,8-159,5) мкМ/л. Статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Через 10 и 30 суток у пациентов группы №1 содержание NO_2/NO_3 статистически не отличалось от показателей до лечения и составляло 112,9 (93,2-158,9) мкМ/л и 109,4 (89,1-134,6) мкМ/л ($p > 0,05$) соответственно. В группе №2 наблюдалось снижение содержания NO_2/NO_3 на 10 и 30-е сутки на 28,3% и 26,6% и составляло

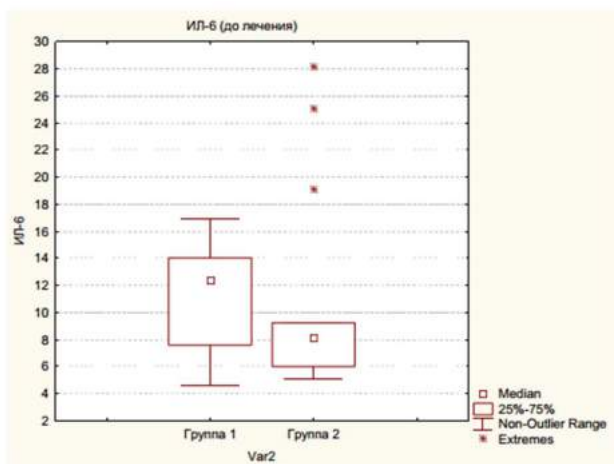


Рисунок 7 – Уровень интерлейкина-6 до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

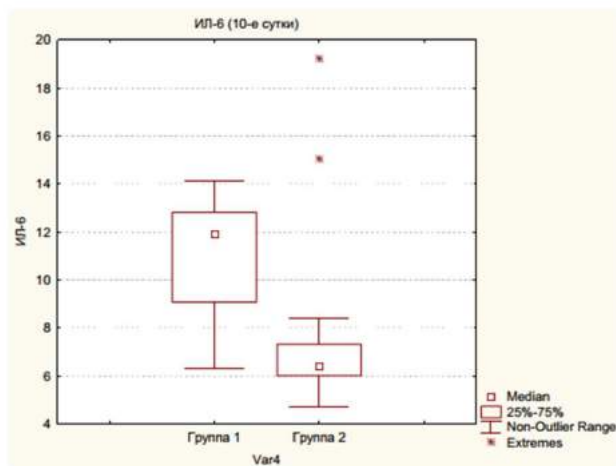


Рисунок 8 – Уровень интерлейкина-6 на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

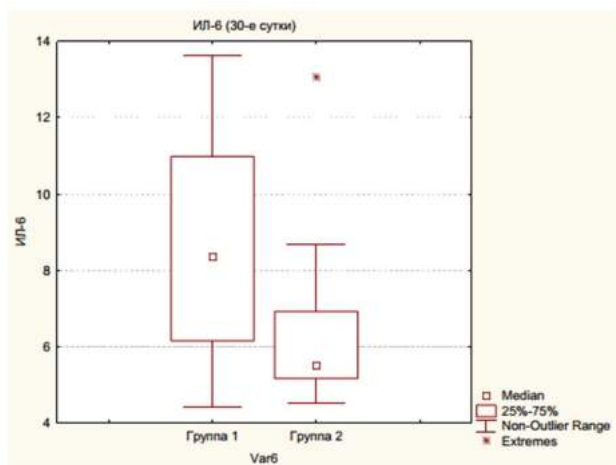


Рисунок 9 – Уровень интерлейкина-6 на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

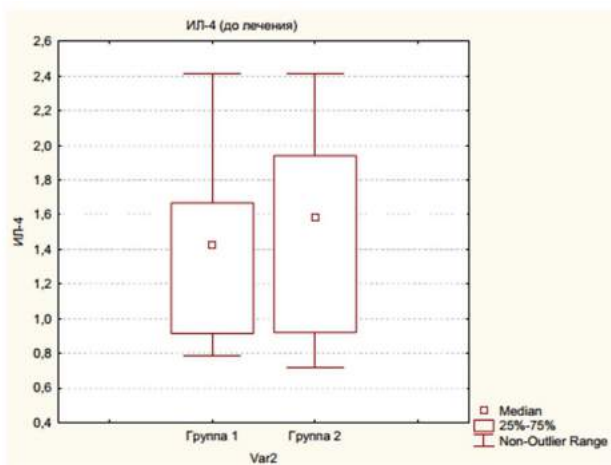


Рисунок 10 – Уровень интерлейкина-4 до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

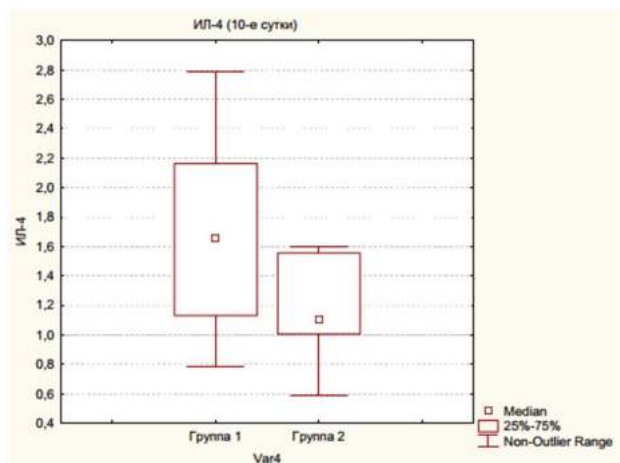


Рисунок 11 – Уровень интерлейкина-4 на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

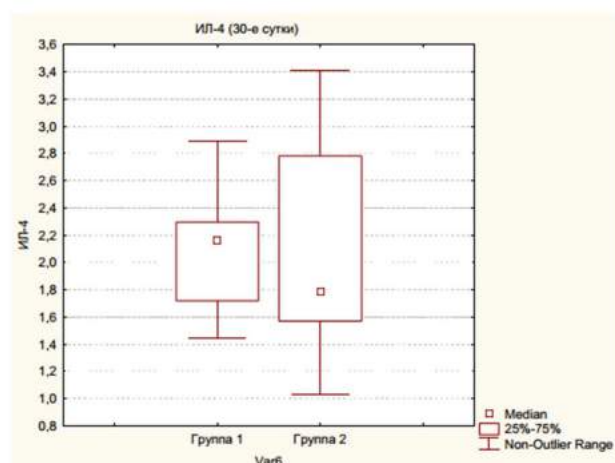


Рисунок 12 – Уровень интерлейкина-4 на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

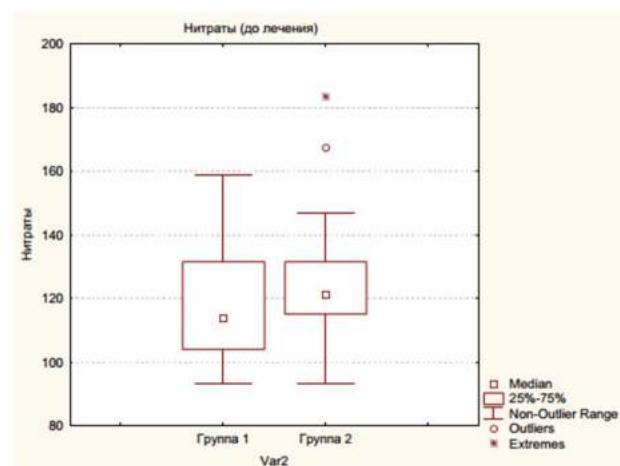


Рисунок 13 – Содержание NO_2/NO_3 до лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

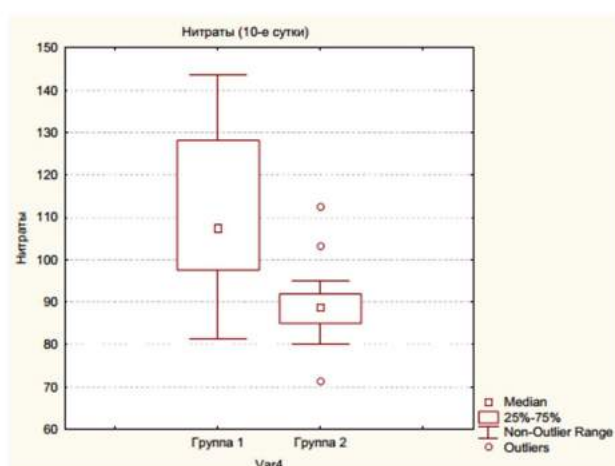


Рисунок 14 – Содержание NO_2/NO_3 на 10-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

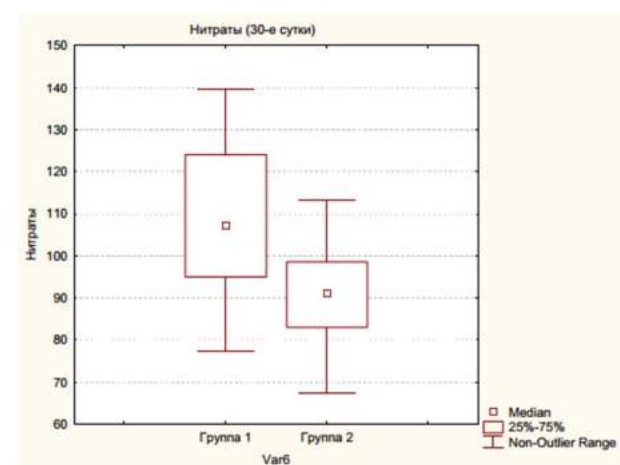


Рисунок 15 – Содержание NO_2/NO_3 на 30-е сутки лечения у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

89,3 (72,1-117,2) мкМ/л и 91,3 (74,7-123,1) мкМ/л ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с показателями до лечения (рис. 13, 14, 15).

Исследование показало, что применение стандартного лечения не оказывало воздействия на функциональное состояние эндотелия.

Использование дополнительной фармакотерапии у пациентов группы №2 выявляло статистически значимые позитивные изменения показателей функционального состояния эндотелия и нитрозирующего стресса.

Таким образом, использование в комплексном лечении ПТС препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг (в том числе диосмин (90%) – 450 мг и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) – 50 мг) (в

виде препарата «Детравен») и пентоксифиллин является эффективным и значимым для ликвидации дисфункции эндотелия, поскольку приводит к снижению количества ЦЭК, содержания NO_2/NO_3 , уровня ИЛ-6 и повышению концентрации эндотелина-1, уровня ИЛ-4.

При оценке клинической эффективности применения комплексов препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин путем использования шкалы ВАШ наблюдалось достоверное снижение клинических проявлений ПТС. Динамика изменений выраженности болевого синдрома, ощущения отека, тяжести и дискомфорта после применения указанных препаратов отличались в исследуемых группах ($p < 0,05$) (табл. 2).

При поступлении наиболее часто встречаемыми симптомами у пациентов с ПТС были ощущение отека ($5,3 \pm 0,4$ балла) и боль ($4,8 \pm 1,4$ балла). Данные жалобы выявлялись у подавляющего большинства пациентов. При проведении лечения в группе №1 отмечалось уменьшение ощущения отека на 41,5%, а в группе №2 – на 58,5% ($p < 0,05$). Отмечалось также снижение интенсивности боли в группе №1 на 37,5%, а в группе №2 – на 61,5% ($p < 0,05$).

При проведении сравнения в группах показателей ощущения тяжести и дискомфорта по-

казало снижение их в группе №1 на 47,1%, а в группе №2 на 56,1% соответственно ($p < 0,05$).

Объективным показателем эффективности лечения являлось изменение объема нижней конечности, которое достоверно ($p < 0,01$) было ниже в группе пациентов, которым в комплексное лечение были включены препараты: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин. Достоверная разница уменьшения окружности нижней конечности на уровне лодыжек в группе №2 наблюдалась на 30-е сутки после начала лечения (табл. 3).

Представленные данные свидетельствуют, что при применении препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин в схеме лечения пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей отмечается уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания.

Обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что при ПТС в ответ на нарушение венозного оттока развиваются нарушения функционального состояния эндотелия кровеносных сосудов,

Таблица 2 – Изменение клинических проявлений до и после лечения в исследуемых группах (по шкале ВАШ в баллах) М (P25; P75)

Клинические симптомы	Группа №1 (n=15)			Группа №2 (n=20)		
	До лечения	После лечения (на 10-е сутки)	После лечения (на 30-е сутки)	До лечения	После лечения (на 10-е сутки)	После лечения (на 30-е сутки)
Боль (баллы)	4,8; 3,8-5,1	3,9; 3,3-4,3	3,8; 3,1-4,2	4,9; 3,4-5,2	2,9; 2,4-3,3 ^{1,2,3}	2,7; 2,1-3 ^{1,2,3}
Ощущение отека (баллы)	5,3; 3,9-5,5	4,1; 3,6-4,6	4; 3,4-4,5	5; 3,9-5,8	2,8; 2,6-3,6 ^{1,2,3}	2,5; 2,2-3,2 ^{1,2,3}
Тяжесть (баллы)	4,1; 3,7-4,9	3,6; 3,1-4,3	3,5; 3-4,3	4; 3,7-4,4	2,1; 2-2,3 ^{1,2,3}	2; 1,9-2,2 ^{1,2,3}
Дискомфорт (баллы)	3,5; 3-3,9	3,1; 3-3,5	3; 2,7-3,4	3,7; 3,5-4,1	1,9; 1,8-2,2 ^{1,2,3}	1,8; 1,7-2,1 ^{1,2,3}

Примечания: ¹ – отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия между группами №2 после лечения (на 10-е и 30-е сутки) и группой №1 до лечения; ² – отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия между группами №2 после лечения (на 10-е и 30-е сутки) и группой №1 после лечения (на 10-е и 30-е сутки); ³ – отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия между группами №2 после лечения (на 10-е и 30-е сутки) и группой №2 до лечения.

Таблица 3 – Изменение объема нижней конечности до и после лечения в исследуемых группах М (P25; P75)

Показатель	Группа №1 (n=15)	Группа №2 (n=20)
До лечения	29,1; 27–31	28,1; 26,7–31,9
Через 10 суток после лечения	28,8; 26,6–30,5	27,5; 26–29,9
Через 30 суток после лечения	28,8; 26,4–30	24,5; 24,5–27,1 ¹

Примечание: надстрочными индексами отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия между соответствующими группами.

что подтверждалось в данном исследовании изменением маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1, ЦЭК и нитратов/нитритов. Патологические механизмы, изложенные в работах [16, 17], помогают понять процессы, происходящие при хронической венозной недостаточности: повышенное венозное давление способствует повреждению эндотелия сосудов, адгезии лейкоцитов, повреждению клапанного аппарата, нарушению микроциркуляции. Нарушение функционального состояния эндотелия при нарушении венозного оттока приводит к продукции медиаторов воспаления, изменению проницаемости стенок сосудов для плазмы, крупных молекул, эритроцитов и фибриногена, что ухудшает обмен между циркулирующей кровью и тканями. Прогрессирование хронической венозной недостаточности приводит к воспалительным изменениям в капиллярах и в окружающих тканях, что в конечном итоге приводит к трофическим нарушениям [18, 19].

Анализ полученных результатов показал, что стандартно применяемая схема лечения пациентов с ПТС не оказывала влияния на показатели нитрозирующего стресса и приводила к незначительным изменениям дисфункции эндотелия: не происходило снижения содержания нитратов/нитритов, эндотелина-1, отмечалось уменьшение содержания количества ЦЭК на 17,1% ($p < 0,05$). Кроме того, не изменялись показатели интерлейкинового обмена: ИЛ-6 и ИЛ-4.

Сочетанное использование препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин позволяло улучшить функциональное состояние эндотелия, что подтверждалось уменьшением количества ЦЭК в группе №2 на 37,8% по сравнению с показателями до лечения и повышение концентрации эндотелина-1 в группе №2 на 10-е сутки на 19,9%, на 30-е

сутки на 39,8% ($p < 0,05$). Также в группе №2 отмечалось снижение содержания NO2/NO3 на 10-е сутки на 28,3%, на 30-е сутки на 26,6% соответственно и изменение показателей интерлейкинового обмена – снижение уровня ИЛ-6 в группе №2 на 10-е сутки на 26,8%, на 30-е сутки на 39,9% соответственно и повышение ИЛ-4 в группе №2 на 30-е сутки на 39,1% по сравнению с показателями в группе пациентов до лечения ($p < 0,05$).

Эффект флавоноидов связан с мембраностабилизирующим действием (сохранение текучести мембран, протекция фосфолипидов от окисления, нормализация содержания АТФ в венозных эндотелиальных клетках в условиях гипоксии), что, по-видимому, приводит к восстановлению функционального состояния эндотелия.

Эффект флавоноидов и пентоксифиллина обусловлен ингибирующим влиянием на выраженность нитрозирующего стресса (снижение синтеза молекул NO) [13, 20]. Кроме того, селенопротеин плазмы крови, который включает более 50% селена, защищает эндотелий от пероксинитрита.

Оценка клинической эффективности действия препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)), пентоксифиллин показала более выраженное снижение субъективных симптомов в группе пациентов, получавших данное лечение. Изучение объективного показателя клинической эффективности лечения – объема нижней конечности позволило выявить достоверную разницу уменьшения окружности и снижение её объема в группе пациентов, которым в комплексное лечение были включены препараты: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин. Клиническая эффективность может быть связана с тем, что препараты обладают многокомпонентным действием, объ-

единяющим в себе эндотелиопротективный, антиоксидантный, противовоспалительный, противоотечный и вентонизирующий эффекты. Угнетение первой фазы экссудативного воспаления происходит за счёт уменьшения выброса лизосомальных ферментов и снижения проницаемости плазмолимфатического барьера. С этим связана высокая эффективность в борьбе с отеком [21, 22]. Кроме того, были выявлены плеiotропные протективные эффекты флавоноидов на систему интерлейкинового обмена, выражающиеся во влиянии на увеличение уровня интерлейкинов ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов с ПТС, являющегося противовоспалительным фактором, и уменьшении уровня интерлейкинов ИЛ-6, являющегося провоспалительным фактором [7, 23].

Таким образом, указанный комплекс препаратов позволяет корректировать неблагоприятные последствия эндотелиальной дисфункции, что проявляется уменьшением отека тканей, восстановлением функционального состояния эндотелия, существенно сниженной до назначения препаратов.

Заключение

1. Назначение пациентам с посттромботическим синдромом нижних конечностей препаратов: микронизированная очищенная флавоноидная фракция (в том числе диосмин (90%) и флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%) (в виде препарата «Детравен»), пентоксифиллин является патогенетически обоснованным, так как способствует снижению в периферической крови количества циркулирующих эндотелиоцитов, возрастанию эндотелина-1, показателей нитрозирующего стресса – (содержание нитратов/нитритов), купированию дисфункции интерлейкинового обмена (уровень интерлейкина-6 и интерлейкина-4).

2. Применение в комплексном лечении препаратов, восстанавливающих функциональное состояние эндотелия, приводит к более выраженному снижению субъективных клинических симптомов и объективных показателей у пациентов с посттромботическим синдромом нижних конечностей.

Литература

1. Хрыщанович, В. Я. Посттромботическая болезнь: диагностика, лечение, профилактика / В. Я. Хрыщанович //

- Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 120–128.
2. Введение в ангиологию и сосудистую хирургию [Электронный ресурс] : учеб. пособие для студентов вузов, интернов и ординаторов / Е. Л. Бурлева [и др.]. – Екатеринбург : Баско, 2015. – 1 эл. опт. диск.
3. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome / S. R. Kahn [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2016 Jan. – Vol. 41, N 1. – P. 144–153.
4. Эффективность применения послышной дерматолитэктомии (shave therapy) в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами нижних конечностей / С. Е. Каторкин [и др.] // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 255–264.
5. Rabinovich, A. The predictive value of markers of fibrinolysis and endothelial dysfunction in the post thrombotic syndrome. A systematic review / A. Rabinovich, J. M. Cohen, S. R. Kahn // Thromb. Haemost. – 2014 Jun. – Vol. 111, N 6. – P. 1031–1040.
6. Endothelial dysfunction in patients with chronic venous disease: an evaluation based on the flow-mediated dilatation test / W. Komarow [et al.] // Int. Angiol. – 2015 Feb. – Vol. 34, N 1. – P. 36–42.
7. Шамаева, И. В. Варикозная болезнь вен нижних конечностей у лиц пожилого возраста: особенности течения и возможности медикаментозной коррекции / И. В. Шамаева, И. П. Пономарева, К. И. Процаев // Фундам. исслед. – 2014. – № 7-4. – С. 807–811.
8. The calendar of cytokines: Seasonal variation of circulating cytokines in chronic venous insufficiency / P. Spath [et al.] // JRSMD Cardiovasc. Dis. – 2017 Sep. – Vol. 6.
9. Raffetto, J. D. Pathophysiology of chronic venous disease / J. D. Raffetto, F. Mannello // Int. Angiol. – 2014 Jun. – Vol. 33, N 3. – P. 212–221.
10. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности / Ю. С. Небылицин [и др.] // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 141–153.
11. Дубинина, Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состоянии окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.
12. Киселева, Н. И. Сравнительная характеристика гипотензивных и антиоксидантных препаратов в комплексной терапии гестоза / Н. И. Киселева // Вестн. ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 77–84.
13. Использование пентоксифиллина для лечения пациентов с бактериальными кишечными инфекциями, осложненными развитием сосудистой недостаточности / Д. В. Пискун [и др.] // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2007. – № 1. – С. 61–65.
14. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, N 2. – P. 140–144.
15. Веремей, И. С. Модифицированный метод определения NO3 и NO2 с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И. С. Веремей, А. П. Солодков, С. С. Осочук // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : сб. тр. респ. науч.-практ. конф. – Витебск, 2000. – С. 112–115.
16. Cellular and molecular basis of Venous insufficiency / E. Pocock [et al.] // Vasc. Cell. – 2014. – Vol. 6. – P. 24.
17. Schmid-Shenbein, G. W. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency / G.

W. Schmid-Shenbein, S. Takase, J. J. Bergan // *Angiology*. – 2001 Aug. – Vol. 52, suppl. 1. – P. S27–S34.

18. Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers / M. S. Agren [et al.] // *Acta Derm. Venereol. Suppl.* (Stockh). – 2000. – Vol. 210. – P. 3–17.
19. Bergan, J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency / J. Bergan // *Ann. Vasc. Surg.* – 2007 May. – Vol. 21, N 3. – P. 260–266.
20. Flavonoid combinations cause synergistic inhibition of proinflammatory mediator secretion from lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells / O. A. Harasstani [et al.] //

Inflamm. Res. – 2010 Sep. – Vol. 59, N 9. – P. 711–721.

21. Bergan, J. J. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg / J. J. Bergan // *Angiology*. – 2005 Sep-Oct. – Vol. 56, suppl. 1. – S21–S24.
22. Antignani, P. L. Medical Treatment of Chronic Venous Disease / P. L. Antignani // *SM J. Pharmac. Ther.* – 2017. – Vol. 3, N 1. – P. 1015.
23. Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells / H. H. Park [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2008 Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 1303–1311.

Поступила 02.11.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Khryshchanovich VYa. Posttrombotichesky illness: diagnostics, treatment, prevention. *Novosti Khirurgii*. 2013;21(3):120-8. (In Russ.)
2. Burleva EL, Fokin AA, Ermolaev VL, Ivanov EV. Introduction to an angiologia and vascular surgery [Elektronnyi resurs]: ucheb posobie dlia studentov vuzov, internov i ordinatov. Ekaterinburg, RF: Basko; 2015. 1 el opt disk. (In Russ.)
3. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):144-53. doi: 10.1007/s11239-015-1312-5
4. Katorkin SE, Kravtsov PF, Zhukov AA, Kushnarchuk MYu, Repin AA. Efficiency of use of a layer-by-layer dermatolipektomiya (Shave-Therapy) in complex treatment of patients with venous trophic ulcers of the lower extremities. *Novosti Khirurgii*. 2016;24(3):255-64. (In Russ.)
5. Rabinovich A, Cohen JM, Kahn SR. The predictive value of markers of fibrinolysis and endothelial dysfunction in the post thrombotic syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2014 Jun;111(6):1031-40. doi: 10.1160/TH13-11-0931
6. Komarów W, Hawro P, Lekston A, Urbanek T, Zagrodzki P. Endothelial dysfunction in patients with chronic venous disease: an evaluation based on the flow-mediated dilatation test. *Int Angiol*. 2015 Feb;34(1):36-42.
7. Shamaraeva IV, Ponomareva IP, Proshchaev KI. Varicose veins of the lower extremities in the elderly: peculiarities and possibilities of medical correction. *Fundam Issled*. 2014;(7-4):807-11. (In Russ.)
8. Spath P, Tisato V, Ganesini S, Tessari M, Menegatti E, Manfredini R, et al. The calendar of cytokines: Seasonal variation of circulating cytokines in chronic venous insufficiency. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017 Sep;6:2048004017729279. doi: 10.1177/2048004017729279
9. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014 Jun;33(3):212-21.
10. Nebylitsin YuS, Sushkov SA, Solodkov AP, Doroshenko AS. Endothelial dysfunction in acute and chronic venous insufficiency. *Novosti Khirurgii*. 2008;16(4):141-53. (In Russ.)
11. Dubinina EE. The role of reactive oxygen species as signaling molecules in tissue metabolism under oxidative stress condition. *Vopr Med Khimii*. 2001;47(6):561-81. (In Russ.)
12. Kiseleva NI. Comparative characteristics of hypotensive and antioxidant drugs in the treatment of preeclampsia. *Vestn VGMU*. 2007;6(2):77-84. (In Russ.)
13. Piskun DV, Semenov VM, Solodkov AP, Kutuzova AV. The use of pentoxifylline for the treatment of patients with bacterial intestinal infections complicated by the development of vascular disease. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2007;(1):61-5. (In Russ.)
14. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978;27(2):140-4.
15. Veremey IS, Solodkov AP, Osochuk SS. A modified method for the determination of NO3 and NO2 with zinc dust in the presence of ammonia complex of copper sulfate. V: *Disfunktsiia endotelii: eksperimental'nye i klinicheskie issledovaniia: sb tr resp nauch-prakt konf. Vitebsk, RB; 2000*. P. 112-5. (In Russ.)
16. Pocock ES, Alsaigh T, Mazor R, Schmid-Schönbein GW. Cellular and molecular basis of Venous insufficiency. *Vasc Cell*. – 2014;(6):24. doi.org/10.1186/s13221-014-0024-5
17. Schmid-Shenbein GW, Takase S, Bergan JJ. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001 Aug;52 Suppl 1:S27-34.
18. Agren MS, Eaglestein WH, Feguson MW, Harding KG, Moore K, Saarialho-Kere UK, et al. Causes and effects of the chronic inflammation in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 2000;210:3-17.
19. Bergan J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2007 May;21(3):260-6. doi: 10.1016/j.avsg.2007.03.011
20. Harasstani OA, Moin S, Tham CL, Liew CY, Ismail N, Rajajendram R, et al. Flavonoid combinations cause synergistic inhibition of proinflammatory mediator secretion from lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells. *Inflamm Res*. 2010 Sep;59(9):711-21. doi: 10.1007/s00011-010-0182-8
21. Bergan JJ. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg. *Angiology*. 2005 Sep-Oct;56 Suppl 1:S21-4. doi: 10.1177/00033197050560i104
22. Antignani PL. Medical Treatment of Chronic Venous Disease. *SM J Pharmac Ther*. 2017;3(1):1015.
23. Park HH, Lee S, Son HY, Park SB, Kim MS, Choi EJ, et al. Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. *Arch Pharm Res*. 2008 Oct;31(10):1303-11. doi: 10.1007/s12272-001-2110-5

Submitted 02.11.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Сушков С.А. – к.м.н., доцент, проректор по научно-исследовательской работе, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Небылицин Ю.С. – к.м.н., доцент, заведующий отделением пластической хирургии и косметологии, Клиника УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»;

Пасевич Д.М. – ассистент кафедры общей хирургии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Демидов С.И. – ассистент кафедры общей хирургии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Sushkov S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, pro-rector for scientific research work, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Nebylitsin Y.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Department of Plastic Surgery & Cosmetology, Vitebsk State Medical University Clinic;

Pasevich D.M. – lecturer of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Demidov S.I. – lecturer of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210039, г. Витебск, пр. Победы, 20, Клиника УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», отделение пластической хирургии и косметологии. E-mail: nebylicin.uravgm@mail.ru – Небылицин Юрий Станиславович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210039, 210039, Vitebsk, 20 Pobedy ave., Vitebsk State Medical University Clinic, the Department of Plastic Surgery & Cosmetology. E-mail: nebylicin.uravgm@mail.ru – Yuriy S. Nebylitsin.

НАРУШЕНИЕ СНА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ

БОЙКО А.В.¹, ПОНОМАРЕВ В.В.¹, ХОМИЧЕНКО Т.В.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

²5-я городская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 72-78.

SLEEP DISTURBANCE IN PARKINSON'S DISEASE: THE ROLE OF IMMUNE MECHANISMS

BOIKA A.V.¹, PONOMAREV V.V.¹, HOMICHENKO T.V.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²The 5-th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):72-78.

Резюме.

Цитокины и кортизол участвуют в реализации сложных функций ЦНС и оказывают важное влияние на развитие нейродегенеративных заболеваний и нарушений ритма сон-бодрствование.

Цель – определить корреляцию уровней кортизола IL-1 β , IL-10, а также в сыворотке и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с величиной нарушений сна при БП, оцененных по шкалам: Питтсбургскому опроснику на определение индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) и шкале сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale (ESS)).

Материал и методы. 31 пациент (мужчины (М):женщины (Ж)=0,94:1; возраст (медиана) составил 66 лет [58; 72]) основной группы (ОГ) и 8 – контрольной (КГ, (М:Ж=3:1; возраст (медиана) составил 60 лет [58; 75])). Различия между ОГ и КГ по возрасту не носили статистически значимый характер ($p=0,85$). Работа одобрена соответствующими этическими комитетами. Использование диагностических методов осуществлялось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1975 г. Забор биологических образцов (кровь и ЦСЖ) производился в первую половину дня. Оценка нарушений сна проводилась в первой половине дня после приема противопаркинсонических препаратов. Использовались непараметрические методы статистики.

Результаты. Подтверждена широкая распространенность нарушений сна у лиц с БП. Различия между ОГ и КГ по шкалам ESS и PSQI носили статистически значимый характер ($p\leq 0,05$). В ОГ получены статистически значимые различия между подгруппами Ж и М только по шкале PSQI ($p=0,027$). Для лиц ОГ обнаружена статистически значимая корреляция между величиной дневной сонливости и уровнем IL-10 в ЦСЖ ($r=-0,48$; $p=0,02$), а также уровнем кортизола в сыворотке ($r=-0,45$; $p=0,03$).

Заключение. Нейровоспаление участвует в патогенезе нарушений сна при БП. Дальнейшие исследования в этом направлении являются перспективными.

Ключевые слова: нейровоспаление, болезнь Паркинсона, цитокины, кортизол, нарушение сна.

Abstract.

Introduction. Cytokines and cortisol are involved in the implementation of complex functions of the central nervous system and have an important influence on the development of neurodegenerative diseases and sleep-wake rhythm disturbances. Objectives. To determine the correlation between the levels of IL-1 β , IL-10, as well as cortisol in serum and cerebrospinal fluid (CSF) with the value of sleep disturbances in Parkinson's disease (PD), assessed by means of scales: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Material and methods. 31 patients (males (M): females (F) = 0,94: 1; their age (median) was 66 years [58, 72]) of the main group (MG) and 8 persons of the control group (CG, (M: F = 3: 1, their age (median) was 60 years [58, 75])) were studied. The differences between the MG and the CG in age were not statistically significant ($p=0,85$). The investigation was approved by the ethical committees concerned. The use of diagnostic methods was carried out in accordance with the

regulations of Helsinki Declaration of 1975. The collection of biological specimens (blood and CSF) was performed in the first half of the day. The evaluation of sleep disturbances was carried out in the morning after the intake of antiparkinsonian drugs. Nonparametric methods of statistics were used.

Results. A wide prevalence of sleep disorders in people with PD was confirmed. The differences between the MG and the CG were statistically significant ($p \leq 0,05$) by the ESS and PSQI scales. In the MG, statistically significant differences between subgroups F and M were obtained only by the PSQI scale ($p = 0,027$). Statistically significant correlations between the value of daytime sleepiness and IL-10 levels in CSF ($r = -0,48$; $p = 0,02$), and cortisol levels in serum ($r = -0,45$; $p = 0,03$) were detected for individuals of the MG.

Conclusions. Neuroinflammation is involved in the pathogenesis of sleep disorders in PD. There is the prospect for further research in this direction.

Key words: neuroinflammation, Parkinson's disease, cytokines, cortisol, sleep disturbance.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся рядом моторных и немоторных нарушений.

После установления диагноза БП от 60% до 98% пациентов жалуются на разнообразные нарушения сна. При этом, согласно международным данным, у 32% лиц имеются трудности засыпания, у 39% – частые пробуждения в ночное время и у 23% – ранние утренние пробуждения [1]. Это делает диссомнию второй наиболее распространенной немоторной жалобой лиц с БП. Нарушения сна, такие как обструктивное апноэ во сне (OSA), синдром беспокойных ног (RLS), синдром периодических движений конечностей (PLMS) и расстройство поведения во время REM-периода сна (RBD), обычно регистрируются у пациентов с БП с частотой, сходной или выше, чем у взрослого населения в целом [2]. При этом имеющаяся диссомния достоверно прогнозирует плохое качество жизни, связанное со здоровьем при БП. Нарушения сна приводят к жалобам на расстройство ночного сна, чрезмерную дневную сонливость, снижение когнитивной способности и депрессию. В настоящее время наблюдается устойчивый рост числа работ, посвященных изучению взаимосвязи нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов. Результаты ряда исследований указывают на то, что повышенные уровни цитокинов сыворотки при БП являются симптомами иммунной дисрегуляции, а не просто вторичным феноменом по отношению к дегенерации дофаминергических клеток [3]. Сон управляется сложным взаимодействием между гомеостазом сон-бодрствование и циркадианными ритмами организма. Цикл сна / бодрствования является одним из наиболее заметных проявлений циркадного ритма и тесно двунаправленно связан с иммунной системой. Хотя такая связь была по-

казана только для интерлейкина-1b (IL-1b), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона- γ и IL-6, провоспалительные цитокины, как правило, классифицируются как сомногенные, а базальные уровни в плазме этих цитокинов оказываются выше во время фазы медленного сна [3]. Связанная с инфекцией сонливость в сочетании с увеличенной продолжительностью и интенсивностью медленно-волнового сна и уменьшением сна с быстрым движением глаз объясняется увеличением уровня провоспалительных цитокинов в плазме [5]. Напротив, противовоспалительные цитокины, такие как IL-4 и IL-10, индуцируются после пробуждения и проявляют ингибирующее действие на сон [6]. Ранняя фаза сна (время, когда медленно-волновой сон доминирует) коррелирует с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, высокими уровнями гормона роста и пролактина и низкими уровнями катехоламинов и кортизола [7]. У людей эпинефрин и кортизол ритмично выделяются. Их большая выработка отмечается ранним утром, а меньшая – в ночное время [8]. Поскольку исследования по воспалительным биомаркерам и нарушению сна при БП немногочисленны, мы хотели бы продолжить изучение этой области.

Цель работы – определить корреляцию уровней цитокинов (IL-1 β (провоспалительный цитокин), IL-10 (противовоспалительный цитокин), а также кортизола в сыворотке и cerebroспинальной жидкости (ЦСЖ) с нарушениями сна при БП.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница» (УЗ 5-я ГКБ) г. Минска. Проведение исследования было одобрено локальным

этическим комитетом УЗ 5-я ГКБ и этическим комитетом Белорусской медицинской академии последипломного образования. В основную группу (ОГ) вошел 31 пациент с БП (мужчины (М): женщины (Ж)=0,94:1; возраст (медиана) составил 66 лет [58; 72]). Длительность БП (медиана) составила 4,5 года [2; 7]. Диагноз БП был установлен согласно критериям Банка головного мозга Великобритании. Степень тяжести БП по шкале Хен и Яра была 1,5-3,0. Пациенты с ювенильной формой БП не были включены в ОГ. Контрольную группу (КГ) составили лица, которые поступали на плановое хирургическое лечение (грыжесечение или пластика малого таза под перидуральной анестезией). Всего в КГ вошло 8 пациентов (М:Ж=3:1; возраст (медиана) их составил 60 лет [58; 75]). Различия между ОГ и КГ по возрасту не носили статистически значимый характер ($p=0,85$). Пациенты ОГ и КГ добровольно подписали информированное согласие до включения в исследование. Использование диагностических методов осуществлялось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1975 г.. Забор биологических образцов (кровь и ЦСЖ) производился в первую половину дня. Оценка нарушений сна проводилась в первой половине дня после приема противопаркинсонических препаратов. Применялись Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) – для самооценки жалоб на ночной сон и связанных с ним проблем) и шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale (ESS)), которая используется для самооценки дневной сонливости и хорошо выделяет лиц с чрезмерной сонливостью в дневное время. Уровни кортизола, IL-1 β и IL-10 были определены с использованием панели ELISA (Vector-Best, Российская Федерация). Для статистической обработки полученных клинических данных и результатов лабораторного анализа использовались непараметрические методы статистики. Распределение признаков приведено в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й; 75-й процентиль]. Для определения статистической значимости отличий между группами пациентов применяли тест Манна–Уитни. Нулевая гипотеза в данном случае предполагала, что между группами пациентов отсутствуют отличия. Для анализа связи между показателями использовали коэффициент Спирмена. Силу корреляции оценивали в зависимости от значения коэффициента r : $|r| \leq 0,25$ – слабая корреляция; $0,25 < |r| <$

$0,75$ – умеренная корреляция; $|r| \geq 0,75$ – сильная корреляция. Обратную связь обнаруживали при отрицательном значении коэффициента корреляции, а прямую – при положительном. Нулевая гипотеза в данном случае говорила об отсутствии связи между показателями. Уровень значимости p был принят равным 0,05. В ходе выполнения работы для статистической обработки полученной информации был использован программный пакет «STATISTICA 6.0» для персонального компьютера.

Результаты

ОГ представлены три основные формы БП: дрожательно-ригидная – 8 человек (25,8%), ригидно-дрожательная – 10 (32,3%) и акинетико-ригидная – 13 (41,9%). В результате объективной оценки выраженности и локализации моторной симптоматики число пациентов с 1,5 баллами по шкале Хен и Яра составило 5 человек, с 2-мя баллами – 7, с 2,5 баллами – 11, с 3-мя – 8.

При обработке результатов тестирования было выявлено, что нарушения ночного сна, согласно баллам по шкале PSQI, наблюдались у 25 (80,6%) лиц ОГ и были представлены как затруднения засыпания, так и ранними пробуждениями. Только у 6 (19,4%) пациентов было получено нормальное значение баллов (до 5 включительно). Причем у 3-х человек (50%) этой группы количество баллов составило 5. Среди наиболее распространенных причин проблемного ночного сна за последний месяц (несколько вариантов ответа) были указаны неприятные мысли или сновидения (76% лиц с нарушением ночного сна), избыточное чувство тепла (40%) или холода (48%). У пациентов КГ нарушение ночного сна было выявлено у 4-х человек (50%) и было связано с неприятными мыслями или сновидениями (50% лиц с нарушением ночного сна), необходимостью посетить ванную комнату (50%), кашлем или громким храпом (25%). Клинически значимая дневная сонливость (оценка по шкале $ESS \geq 10$) была выявлена у 6 (19,4%) лиц ОГ и у 1 человека КГ. У лиц ОГ она наиболее часто была связана (несколько вариантов ответа) с чтением в положении сидя (83,3%), просмотром телепередач (100%), отдыхом днем в положении лежа (100%).

При статистической обработке результатов тестирования исследуемых групп были получены следующие результаты: оценка в ОГ по шкале

Эпворта была 6 баллов [4,5; 8,5] и в КГ – 3,5 баллов [1,5; 4,5]; в ОГ по PSQI была 8 баллов [5,5; 12] и в КГ – 5 баллов [3,5; 6]. Различия между ОГ и КГ по шкалам ESS и PSQI носили статистически значимый характер ($p \leq 0,05$). Степень нарушений сна в ОГ по шкале ESS у женщин (Ж) была – 5,5 баллов [4; 8], у мужчин (М) – 6,5 баллов [6; 8,5]; по шкале PSQI у Ж была 11,5 баллов [8; 13], у М – 7,5 баллов [5; 8,5]. Различия между Ж и М носили статистически значимый характер только по шкале PSQI ($p = 0,027$).

Результаты определения связи параметров нарушения сна с возрастом пациентов, длительностью БП, возрастом начала БП отражены в таблице 1. Из данных, приведенных в таблице 1, следует, что у лиц ОГ и КГ отсутствуют статистически значимые зависимости между нарушениями сна и возрастом пациентов, длительностью БП, возрастом начала БП. У лиц КГ величина прямой умеренной связи между оценкой ночного сна по шкале PSQI и возрастом пациентов приближается к выбранному уровню значимости.

IL-1 β был обнаружен во всех образцах ОГ и КГ. Уровень IL-1 β (медиана) в ОГ был в сыворотке 2,04 pg/ml [1,65; 3,04], в ЦСЖ – 2,48 pg/ml [2,09; 2,95]; в сыворотке лиц КГ – 2,68 pg/ml [2,1;

2,98], а в ЦСЖ – 2,97 pg/ml [2,42; 4,48]. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные при определении связи между величиной IL-1 β и оценкой нарушений сна, суммированы в таблице 2. Из таблицы 2 следует, что отсутствует статистически значимая корреляция между уровнями IL-1 β в сыворотке и ЦСЖ у лиц ОГ и КГ и параметрами нарушений сна по шкалам ESS и PSQI. У лиц КГ выявленная умеренная обратная корреляция между уровнем IL-1 β в сыворотке и выраженностью дневной сонливости приближается к выбранному уровню достоверности.

IL-10 в сыворотке присутствовал, согласно результатам лабораторного анализа, в 28 образцах (90,3% случаев) ОГ и в 8 образцах (100% случаев) КГ. В ЦСЖ пациентов ОГ и КГ IL-10 был определен во всех образцах. Уровень IL-10 (медиана) в ОГ был в сыворотке 0,53 pg/ml [0,24; 0,83], в ЦСЖ – 1,0 pg/ml [0,5; 1,65]; в сыворотке лиц КГ – 1,35 pg/ml [0,76; 3,24], ЦСЖ – 0,87 pg/ml [0,55; 1,22]. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные при определении связи между величиной IL-10 и оценкой нарушений сна, представлены в таблице 3. Из данных, приведенных в таблице 3, следует, что у

Таблица 1 – Связь между нарушениями сна и возрастом пациентов, длительностью БП, возрастом начала БП

	Возраст пациентов		Длительность БП		Возраст начала БП	
	ESS	PSQI	ESS	PSQI	ESS	PSQI
Основная группа	$r = -0,36$; $p > 0,05$	$r = 0,18$; $p > 0,05$	$r = -0,25$; $p > 0,05$	$r = -0,12$; $p > 0,05$	$r = -0,23$; $p > 0,05$	$r = 0,08$; $p > 0,05$
Контрольная группа	$r = 0,26$; $p > 0,05$	$r = 0,67$; $p = 0,09$	Неприменимо		Неприменимо	

Таблица 2 – Связь уровня IL-1 β и показателей нарушений сна

	Сыворотка		Цереброспинальная жидкость	
	ESS	PSQI	ESS	PSQI
Основная группа	$r = 0,04$; $p > 0,05$	$r = -0,06$; $p > 0,05$	$r = 0,27$; $p > 0,05$	$r = 0,32$; $p > 0,05$
Контрольная группа	$r = -0,64$; $p = 0,08$	$r = -0,18$; $p > 0,05$	$r = 0,08$; $p > 0,05$	$r = 0,04$; $p > 0,05$

Таблица 3 – Связь уровня IL-10 и показателей нарушений сна

	Сыворотка		Цереброспинальная жидкость	
	ESS	PSQI	ESS	PSQI
Основная группа	$r = -0,21$; $p > 0,05$	$r = -0,004$; $p > 0,05$	$r = -0,48$; $p = 0,02$	$r = -0,008$; $p > 0,05$
Контрольная группа	$r = 0,69$; $p = 0,054$	$r = 0,44$; $p > 0,05$	$r = 0,59$; $p > 0,05$	$r = 0,36$; $p > 0,05$

Таблица 4 – Связь уровня кортизола и показателей нарушений сна

	Сыворотка		Цереброспинальная жидкость	
	ESS	PSQI	ESS	PSQI
Основная группа	$r=-0,45$; $p=0,03$	$r=-0,13$; $p>0,05$	$r=-0,06$; $p>0,05$	$r=0,18$; $p>0,05$
Контрольная группа	$r=0,77$; $p=0,02$	$r=0,73$; $p=0,04$	$r=0,05$; $p>0,05$	$r=0,43$; $p>0,05$

лиц ОГ имеется статистически значимая умеренная обратная зависимость уровня IL-10 в ЦСЖ с величиной дневной сонливости. Для лиц КГ умеренная прямая зависимость уровня IL-10 в сыворотке с величиной дневной сонливости приближается к выбранному уровню значимости.

Кортизол был определен во всех образцах крови пациентов ОГ и КГ. В ЦСЖ пациентов с БП он был выявлен в 24 (77,4%) случаях, а у лиц КГ – в 7 (87,7%) случаях. Уровень кортизола (медиана) в ОГ был в сыворотке 1075,76 nmol / l [641,38; 1200], в ЦСЖ – 19,91 nmol / l [6,87; 34,12]. У лиц КГ в сыворотке – 1194,83 nmol / l [589,1; 1200], в ЦСЖ – 30,22 nmol / l [11,73; 42,9]. Значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена, полученные при определении связи между величиной кортизола и оценкой нарушений сна, приведены в таблице 4. Данные таблицы 4 свидетельствуют о наличии в ОГ статистически значимой умеренной обратной корреляции между уровнем кортизола в сыворотке и величиной нарушения дневного сна. У лиц КГ имеются следующие статистически значимые прямые корреляции: сильная между уровнем кортизола в сыворотке и величиной нарушения дневного сна и умеренная между уровнем кортизола в сыворотке и величиной нарушения ночного сна.

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о большой распространенности дневной сонливости и нарушений ночного сна у пациентов с БП. Наши данные о частоте проблем со сном соответствуют показателям, о которых сообщалось в ряде зарубежных исследований [9], причем Дидерихс и коллеги [10] пришли к выводу, что существует прогрессивное разрушение архитектуры сна у пациентов с большей длительностью БП. В нашей работе мы не обнаружили статистически значимой зависимости между величиной нарушений сна и возрастом лиц ОГ, длительностью БП, возрастом начала БП. Данный

вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В экспериментальных исследованиях было показано, что у мышей с избыточной экспрессией А-синуклеина снижается частота импульсации супрахиазмального ядра (SCN), что потенциально ослабляет способность к обмену нейронных и гормональных сигналов циркадного ритма [11]. В нашей работе мы стремились исследовать эти данные далее с использованием лабораторного анализа и тестового опроса пациентов. Полученные нами статистически значимые корреляции уровня ряда биомаркеров нейровоспаления с величиной нарушений ночного сна и/или дневной сонливости дополнительно подтверждают участие цитокинов и кортизола в формировании нарушений цикла сон-бодрствование при БП. Рядом исследователей также была показана корреляция других, не использованных в нашей работе, цитокинов с выраженностью нарушений сна при БП [12]. Кроме этого, в результате проведенной экспериментальной работы Yi PL. et al. показали, что у крыс с паркинсонизмом индуцированным введением ротенона изменение ритма сон-бодрствование связано с увеличением IL-1 β в центральной нервной системе [13].

Нарушение сна при БП, вероятно, связано со множеством факторов, включая нейродегенеративный процесс при самой болезни. БП характеризуется дофаминовой дисфункцией и дегенерацией допаминергических нейронов. И, следовательно, нарушение обмена дофамина имеет место в развитии нарушений сна при БП. Имеются сообщения о том, что у пациентов с БП обнаруживается дисфункция обмена дофамина в гипоталамусе, ключевой области регулирования сна, которая может вносить свой вклад в нарушение ритма сон-бодрствование с формированием симптомов ночной бессонницы и дневной сонливости [14]. Другие факторы также могут быть ответственны за нарушение сна при БП. Это могут быть лекарства, используемые для лечения БП, моторные симптомы, боль, никтурия и другие расстройства сна, распространенные в этой воз-

растной группе.

До сих пор причина, по которой мы спим, до конца неясна. Хорошо исследована и является наиболее общепризнанной только роль сна в формировании памяти. Поскольку существует тесная взаимосвязь между процессами нейровоспаления и нейродегенерации при БП, необходимо дальнейшее исследование механизмов активации микроглии на доклиническом нейровоспалительном процессе и последующем дебюте заболевания.

Наши данные не могут рассматриваться как обобщающие, так как все лица ОГ и КГ были европеоидами и все они на момент участия в исследовании находились в специализированном неврологическом стационаре. В нашем исследовании пациенты исследованных групп (ОГ и КГ) были сопоставимы только по возрасту. По полу же имелось отличие, т.к. КГ была сформирована преимущественно лицами мужского пола. При учете небольшого объема выборки полученные нами результаты являются исследовательскими и предварительными. Дальнейшие работы в данном направлении являются интересными, поскольку они могут указывать на патофизиологические процессы, которые участвуют в формировании расстройств цикла сон-бодрствование.

Заключение

Проведенное нами исследование не только подтверждает мировые данные о широкой распространенности нарушений сна у лиц с БП, но и свидетельствует о наличии прямой или обратной связи между выраженностью нарушений сна у пациентов с БП и уровнем ряда биомаркеров нейровоспаления, определенных в сыворотке и/или ликворе. Данный факт дополнительно подтверждает участие механизмов нейровоспаления в генезе диссомнии при БП. Следует считать перспективной разработку терапевтического воздействия на нейровоспаление для коррекции симптомов нарушения цикла сон-бодрствование.

References

1. Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 May; 78(5): 476–479. doi: 10.1136/jnnp.2006.100370
2. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep

Литература

1. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time / M. D. Gjerstad [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2007 May. – Vol. 78, N 5. – P. 476–579.
2. Oerlemans, W. G. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey / W. G. Oerlemans, A. W. de Weerd // *Sleep. Med.* – 2002 Mar. – Vol. 3, N 2. – P. 147–149.
3. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease / M. Reale [et al.] // *Brain. Behav. Immun.* – 2009 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 55–63.
4. Imeri, L. How (and why) the immune system makes us sleep / L. Imeri, M. R. Opp // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009 Mar. – Vol. 10, N 3. – P. 199–210.
5. Bryant, P. A. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? / P. A. Bryant, J. Trinder, N. Curtis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004 Jun. – Vol. 4, N 6. – P. 457–467.
6. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor- α , and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men / M. R. I. Young [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 1995 Feb. – Vol. 12, N 1. – P. 19–27.
7. Morris, C. J. Circadian system, sleep and endocrinology / C. J. Morris, D. Aeschbach, F. A. Scheer // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012 Feb. – Vol. 349, N 1. – P. 91–104.
8. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets / S. Dimitrov [et al.] // *Blood*. – 2009 May. – Vol. 113, N 21. – P. 5134–5143.
9. Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: the contribution of epidemiological studies / S. Zoccollella [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2010 Feb. – Vol. 15, N 1. – P. 41–50.
10. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients / N. J. Diederich [et al.] // *Sleep. Med.* – 2005 Jul. – Vol. 6, N 4. – P. 313–318.
11. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease / T. Kudo [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2011 Nov. – Vol. 232, N 1. – P. 66–75.
12. Environmental circadian disruption elevates the IL-6 response to lipopolysaccharide in blood / K. L. Adams [et al.] // *J. Biol. Rhythms*. – 2013 Aug. – Vol. 28, N 4. – P. 272–277.
13. Interleukin-1 β mediates sleep alteration in rats with rotenone-induced parkinsonism / P. L. Yi [et al.] // *Sleep*. – 2007 Apr. – Vol. 30, N 4. – P. 413–425.
14. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study / M. Politis [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2008 Nov. – Vol. 214, N 1. – P. 112–116.

Поступила 04.09.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

disorders in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community-based survey. *Sleep Med.* 2002 Mar;3(2):147-9.

3. Reale M, Iarlori C, Thomas A, Gambi D, Perfetti B, Di Nicola M, et al. Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun.* 2009 Jan;23(1):55-63. doi: 10.1016/j.bbi.2008.07.003

4. Imeri L, Opp MR. How (and why) the immune system makes us sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Mar;10(3):199-210. doi: 10.1038/nrn2576
5. Bryant PA, Trinder J, Curtis N. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2004 Jun;4(6):457-67. doi: 10.1038/nri1369
6. Young MR, Matthews JP, Kanabrocki EL, Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Scheving LE. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor- α , and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men. *Chronobiol Int.* 1995 Feb;12(1):19-27.
7. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology / C. J. Morris, D. Aeschbach, F. A. Scheer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Feb;349(1):91-104. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.003
8. Dimitrov S, Benedict C, Heutling D, Westermann J, Born J, Lange T. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets. *Blood.* 2009 May;113(21):5134-43. doi: 10.1182/blood-2008-11-190769
9. Zoccolella S, Savarese M, Lamberti P, Manni R, Racchetti C, Logroscino G. Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: the contribution of epidemiological studies. *Sleep Med Rev.* 2011 Feb;15(1):41-50. doi: 10.1016/j.smrv.2010.02.004
10. Diederich NJ, Vaillant M, Mancuso G, Lyen P, Tietze J. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Med.* 2005 Jul;6(4):313-8. doi: 10.1016/j.sleep.2005.03.011
11. Kudo T, Loh DH, Truong D, Wu Y, Colwell CS. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2011 Nov;232(1):66-75. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.08.003
12. Adams KL, Castanon-Cervantes O, Evans JA, Davidson AJ. Environmental circadian disruption elevates the IL-6 response to lipopolysaccharide in blood. *J Biol Rhythms.* 2013 Aug;28(4):272-7. doi: 10.1177/0748730413494561
13. Yi PL, Tsai CH, Lu MK, Liu HJ, Chen YC, Chang FC. Interleukin-1 β mediates sleep alteration in rats with rotenone-induced parkinsonism. *Sleep.* 2007 Apr;30(4):413-25.
14. Politis M, Piccini P, Pavese N, Koh SB, Brooks DJ. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo 11C-raclopride PET study. *Exp Neurol.* 2008 Nov;214(1):112-6. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.07.021

Submitted 04.09.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Бойко А.В. — к.м.н., докторант кафедры неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Пономарев В.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Хомиченко Т.В. — заведующий неврологическим отделением №2, 5-я городская клиническая больница.

Information about authors:

Boika A.V. – Candidate of Medical Sciences, doctoral candidate of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Ponomarev V.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Homichenko T.V. – head of the neurologic department No. 2, the 5-th City Clinical Hospital.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования. E-mail: aboika@tut.by – Бойко Александр Васильевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education. E-mail: aboika@tut.by – Alexander V. Boika.

ОСОБЕННОСТИ КУМУЛЯТИВНЫХ СВОЙСТВ ПЛАСТИФИКАТОРА ДЛЯ ПОЛИМЕРОВ ДИИЗОНОНИЛФТАЛАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕЛЫХ КРЫСАХ

ГРЫНЧАК В.А., СЫЧИК С.И., ВЛАСЕНКО Е.К., ИЛЮКОВА И.И.

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 79-84.

THE CUMULATIVE PROPERTIES PECULIARITIES OF THE PLASTICIZER FOR POLYMERS OF DIISONONYL PHTHALATE IN AN EXPERIMENT ON WHITE RATS

GRYNCHAK V.A. , SYCHIK S.I., VLASENKO E.K., IL'YUKOVA I.I.

Scientific-Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):79-84.

Резюме.

В субхроническом эксперименте изучены токсические свойства нового пластификатора для полимеров диизононилфталата при пероральном введении самцам белых крыс доз 100, 1000 и 10000 мг/кг. На протяжении 2-месячного эксперимента гибель животных и внешние проявления интоксикации отсутствовали, прирост массы тела не отличался от контроля. Функционально кумулятивные свойства изучаемого фталата проявляются нарушением функционирования нервной системы, зарегистрированным по снижению двигательной активности крыс в установке «открытое поле». О нарушении структуры печени, почек и селезенки свидетельствует увеличение их относительных коэффициентов массы. Воздействие диизононилфталата характеризуется нарушением функционирования печени, в частности обмена нуклеиновых кислот, на что указывает повышение уровней гамма-глутамилтранспептидазы и мочевой кислоты в сыворотке крови крыс. Повышение активности сывороточной α -амилазы указывает на вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы. Изучение содержания микроэлементов сыворотки крови обнаружило наличие сдвигов минерального обмена фосфора, кальция и железа, существенное понижение последнего, вероятно, являлось причиной снижения ряда показателей красного кровяного ростка. Среди гематологических показателей также отмечается увеличение общего количества тромбоцитов и среднего объема тромбоцита при отсутствии изменений со стороны лейкоцитарной формулы. Состояние мочевыделительной системы подопытных крыс в целом характеризуется снижением уровней метаболитов на фоне увеличения суточного диуреза и клиренса мочевины. Со стороны показателей генеративной функции самцов крыс при воздействии фталата в изученном диапазоне доз изменений не выявлено.

Ключевые слова: диизононилфталат, субхроническая токсичность, лабораторные животные, нервная система, биохимические показатели, гонады самцов.

Abstract.

In the subchronic experiment toxic properties of a new plasticizer for polymers of diisononyl phthalate were studied on oral administration of 100, 1000 and 10,000 mg/kg doses to male white rats. During the two-month experiment, the death of animals and external manifestations of intoxication were absent, the increase in their body weight did not differ from that of the control. Functionally, the cumulative properties of the phthalate under study were manifested by the disturbance in the functioning of the nervous system, registered by the decreased motor activity of rats in the «open field» installation. The disturbance of the structure of the liver, kidneys and the spleen manifested itself in an increase of their relative mass coefficients. The effect of diisononyl phthalate was characterized by the damage of the liver functioning, in particular the nucleic acids exchange, as indicated by the increased levels of gamma-glutamyltranspeptidase and uric acid in the blood serum of rats. The increased activity of serum α -amylase indicated the involvement of the pancreas in the pathological process. The study of the microelements content of the blood serum revealed the presence of shifts in the

mineral metabolism of phosphorus, calcium and iron, a significant decrease of the latter, was probably the reason for the reduction in a number of indicators of the red blood sprout. Among hematologic indices, an increase in the total number of platelets and the average platelet volume was also noted in the absence of changes in the leukocyte formula. The state of the urinary system of experimental rats was characterized on the whole by decreased levels of metabolites against the background of an increase in daily diuresis and urea clearance. On the part of the indicators of the generative function of male rats with exposure to phthalate in the studied doses range no changes were revealed.

Key words: diisononyl phthalate, subchronic toxicity, laboratory animals, nervous system, biochemical parameters, male gonads.

Для придания полимерной продукции необходимых мягких и гибких свойств производителями широко используются пластификаторы на основе сложных эфиров фталевой кислоты – фталаты. Наиболее перспективным пластификатором признано новое соединение – диизононилфталат (ДИНФ), химические свойства которого позволяют отказаться от применяемых ранее пластификаторов (например, дибутилфталата и диоктилфталата). Известно, что фталаты оказывают негативное воздействие на эндокринную и нервную системы, обладают способностью индуцировать ряд отдаленных эффектов, включая репродуктивные и канцерогенные. Соединения с такими свойствами присутствуют в составе упаковки для пищевых продуктов, в бытовой технике, изделиях медицинского назначения, игрушках для детей и т.д. К продукции, содержащей ДИНФ, отсутствуют требования гигиенической безопасности, что не дает оснований считать ее безопасной для потребителя [1, 2]. В связи с этим необходимо осуществление токсикологической оценки для целей гигиенического регламентирования ДИНФ. Необходимым этапом таких исследований является субхронический эксперимент на теплокровных животных, который, наряду с иными показателями токсикометрии, дает представление о кумулятивных свойствах и степени потенциальной опасности изучаемого вещества для организма.

Целью данного исследования является изучение токсических свойств ДИНФ в субхроническом эксперименте при внутрижелудочном введении белым крысам.

Материал и методы

Токсические свойства в субхроническом эксперименте изучали при внутрижелудочном введении фиксированных доз ДИНФ самцам белых крыс (180-200 г) по методу Ю.С.Кагана и

В.В.Станкевича [3] в течение 2 месяцев в режиме 5 дней в неделю. Животные разделены на 4 группы по 10 особей в каждой: I-контрольную и II, III, IV-опытные, подвергавшиеся воздействию 100, 1000 и 10000 мг/кг ДИНФ, соответственно. Препарат в нативном виде вводили в желудок подопытных животных с помощью иглы-зонда. Контрольной группе вводили дистиллированную воду в объеме 0,2 мл/10 г веса животного. В ходе эксперимента регистрировали изменения массы тела животных, а также сроки их гибели. По окончании эксперимента у крыс изучали ряд показателей ориентировочно-исследовательской активности в установке «Открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия) и определяли величину суммационно-порогового показателя (СПП) по факту отдергивания задней лапы от подведенного электрода при равномерном увеличении подаваемого электрического импульса по методу С. В. Сперанского [4]. После одномоментной декапитации крыс при аутопсии определены относительные коэффициенты массы (ОКМ) внутренних органов – печени, сердца, легких, почек, желудка, селезенки, надпочечников, семенников, придатков, щитовидной и поджелудочной желез. Для характеристики функционального состояния организма подопытных животных изучали морфофункциональный состав периферической крови (гематологический анализатор Mythic18, Швейцария), также определяли биохимические показатели сыворотки крови и мочи (автоматический биохимический анализатор Accent 200, Польша). Морфофункциональное состояние гонад самцов подопытных крыс изучали по показателям подвижности сперматозоидов с учетом количества подвижных и неподвижных сперматозоидов (спермоанализатор БИОЛА АФС-500-2, Россия) и ряд морфометрических показателей, включая ОКМ семенников и придатков.

Результаты исследований обрабатывали общепринятыми методами вариационной ста-

тики. При оценке различий между группами использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони или непараметрический *U*-критерий Манна-Уитни. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (*M*) и 95% доверительного интервала (95%ДИ) либо в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха [25%;75%]. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p < 0,05$.

Обращение с животными при подготовке и проведении экспериментов осуществляли в соответствии с основными этическими принципами надлежащей лабораторной практики [5].

Результаты и обсуждение

На протяжении субхронического опыта при внутрибрюшном введении ДИНФ у белых крыс не наблюдали внешних проявлений интоксикации, также подопытные животные не отличались от контрольных по приросту массы тела, среднegrupповые значения которого колебались в пределах 54-69 г. Отсутствие гибели животных в опытных группах не позволило рассчитать коэффициент кумуляции (отсутствие материальной кумуляции).

По окончании субхронической заправки ДИНФ в дозах 100 и 1000 мг/кг со стороны нервной системы крыс отмечено достоверное увеличение показателя «проход по секторам» в 1,8 и 2,0 раза, соответственно, при этом максимальная испытанная доза 10000 мг/кг приводила к обратному эффекту – снижению двигательной активности в 2,9 раза. Величины остальных учитываемых показателей поведения – «норковый рефлекс», «вертикальная стойка», «груминг» и СПП не отличались от контрольных значений (табл. 1).

Наиболее выраженные изменения внутренних органов белых крыс при воздействии ДИНФ зарегистрированы в дозе 10000 мг/кг, при которой установлено увеличение ОКМ печени в 1,6 раза, почек – в 1,2 раза, селезенки – в 1,4 раза по отношению к контролю ($p < 0,05$). При снижении вводимой дозы изучаемого соединения до 1000 мг/кг обнаружено увеличение ОКМ печени в 1,2 раза ($p < 0,05$), а уровень воздействия 100 мг/кг не вызывал сдвигов указанного коэффициента.

Изучение морфофункциональных показателей периферической крови белых крыс, подвергнутых субхроническому воздействию ДИНФ в дозе 10000 мг/кг, показало достоверное снижение общего количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцита, среднего содержания и концентрации гемоглобина в эритроците, увеличение общего количества тромбоцитов и среднего объема тромбоцита. При снижении дозы соединения до 1000 мг/кг наблюдали снижение среднего объема эритроцитов, средних содержания и концентрации гемоглобина в эритроците, увеличение среднего объема тромбоцита. Воздействие 100 мг/кг ДИНФ характеризуется лишь снижением средних содержания и концентрации гемоглобина в эритроците. Лейкоцитарные показатели у подопытных крыс при воздействии ДИНФ соответствовали таковым в контрольной группе (табл. 2).

Следует также отметить, что указанные сдвиги показателей красного кровяного ростка и тромбоцитов не следует расценивать как критические, поскольку их изменения даже при воздействии соединения в массивных дозах не выражены и вероятно являются вторичными.

При изучении биохимических показателей сыворотки крови белых крыс вне зависимости от уровня воздействия ДИНФ установлено достоверное повышение активности гамма-глута-

Таблица 1 – Показатели состояния нервной системы белых крыс, подвергнутых воздействию ДИНФ в субхроническом эксперименте, *Me* [25%;75%] либо *M* (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровни воздействия ДИНФ			
	I-контрольная	II-опытная, 100 мг/кг	III-опытная, 1000 мг/кг	IV-опытная, 10000 мг/кг
Проход по секторам, усл. ед.	13,0 [9,0;16,0]	23,5 [20,0;37,0]*	26,5 [21,0;37,0]*	4,5 [2,0;6,0]*
Норковый рефлекс, усл. ед.	1,5 [1,0;3,0]	2,0 [1,0;3,0]	2,5 [2,0;4,0]	2,0 [0;3,0]
Вертикальная стойка, усл. ед.	3,0 [3,0;7,0]	5,5 [3,0;7,0]	10,0 [2,0;14,0]	2,5 [1,0;3,0]
Груминг, усл. ед.	0 [0;2,0]	2,0 [1,0;3,0]	2,5 [0;3,0]	0 [0;0]
СПП, В	15,6 (12,5-18,6)	16,5 (13,1-19,9)	13,4 (10,8-15,9)	13,2 (9,8-16,5)

Примечание: * – различия статистически достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2 – Морфофункциональные показатели крови белых крыс, подвергнутых воздействию ДИНФ в субхроническом эксперименте, М(95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровни воздействия ДИНФ			
	I-контрольная	II-опытная, 100 мг/кг	III-опытная, 1000 мг/кг	IV-опытная, 10000 мг/кг
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	17,0 (15,1-18,9)	19,3 (15,1-23,6)	19,2 (16,0-22,4)	17,2 (14,8-19,5)
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	12,0 (10,4-13,6)	14,4 (9,9-18,9)	11,7 (10,0-13,4)	11,9 (9,6-14,1)
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,7 (0,6-0,8)	0,9 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-0,9)
Гранулоциты, $\times 10^9$ кл/л	4,7 (3,8-5,6)	5,2 (3,0-7,4)	5,8 (4,3-7,3)	5,3 (4,3-6,2)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	7,56 (7,31-7,81)	7,58 (7,1-8,06)	7,9 (7,51-8,29)	6,7 (6,37-7,03)*
Концентрация гемоглобина, г/л	150 (146-155)	142 (131-152)	147 (142-152)	136 (132-140)*
Гематокрит, л/л	0,35 (0,33-0,36)	0,34 (0,32-0,37)	0,35 (0,33-0,36)	0,31 (0,3-0,32)*
Средний объем эритроцита, фл	46,5 (44,9-48,1)	45,6 (44,9-46,3)	43,0 (42,2-43,7)*	41,9 (40,7-43,1)*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	19,9 (19,4-20,5)	18,6 (18,4-18,8)*	18,8 (18,4-19,2)*	18,6 (18,3-18,9)*
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	431 (428-434)	419 (412-425)*	421 (419-422)*	416 (410-423)*
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	756 (688-824)	742 (626-859)	690 (641-738)	1010 (894-1126)*
Средний объем тромбоцита, фл	5,96 (5,85-6,07)	5,96 (5,75-6,17)	6,32 (6,19-6,45)*	6,31 (6,15-6,47)*

Примечание: * – различия статистически достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3 – Биохимические показатели сыворотки крови белых крыс при внутрижелудочном введении ДИНФ в субхроническом эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровни воздействия ДИНФ			
	I-контрольная	II-опытная, 100 мг/кг	III-опытная, 1000 мг/кг	IV-опытная, 10000 мг/кг
ГГТ, мккат/л	0,14 (0,13-0,15)	0,17 (0,15-0,18)*	0,16 (0,15-0,18)*	0,17 (0,15-0,19)*
Фосфор, ммоль/л	1,44 (1,19-1,68)	1,88 (1,72-2,04)*	1,86 (1,63-2,1)*	1,92 (1,69-2,15)*
Мочевая кислота, ммоль/л	71,5 (54,3-88,8)	103,9 (86,7-121,1)*	100,4 (88,4-112,4)*	105,8 (94,9-116,7)*
Кальций, ммоль/л	2,45 (2,32-2,57)	2,23 (1,8-2,66)	1,79 (1,39-2,2)*	1,99 (1,88-2,11)*
Железо, ммоль/л	16,23 (9,7-22,76)	16,65 (13,38-19,92)	6,74 (5,23-8,25)*	5,46 (3,41-7,51)*
α -амилаза, мккат/л	10,9 (10,2-11,7)	11,0 (8,5-13,5)	12,0 (10,0-13,9)	14,7 (12,7-16,6)*
АСТ, мккат/л	5,05 (3,89-6,2)	4,98 (4,55-5,41)	4,64 (4,05-5,23)	3,38 (3,25-3,51)*

Примечание: * – различия статистически достоверны, $p < 0,05$.

милтранспептидазы (ГГТ), уровней фосфора и мочевой кислоты. В дозах 1000 и 10000 мг/кг обнаружено уменьшение содержания кальция и железа, кроме того, уровень 10000 мг/кг приводил к увеличению активности α -амилазы и снижению аспартатаминотрансферазы (табл. 3). Другие учитываемые показатели – содержание липопротеидов высокой и низкой плотности, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, холестерина, альбумина, креатинина, триглицеридов, магния, мочевины, глюкозы, общего белка, билирубина,

компонентов компонента С3 и С4, иммуноглобулинов А, G и М оставались без изменений.

Со стороны функциональных показателей состояния мочевыводящей системы на 60-е сутки эксперимента у животных всех опытных групп при введении ДИНФ отмечалось увеличение суточного диуреза, снижение содержания фосфора, креатинина, α -амилазы, мочевины и мочевой кислоты. Доза 10000 мг/кг изучаемого фталата вызывает снижение содержания общего белка и магния, увеличение клиренса мочевины. Так-

Таблица 4 – Показатели функционального состояния мочевыделительной системы белых крыс при внутрижелудочном введении ДИНФ в субхроническом эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровни воздействия ДИНФ			
	I-контрольная	II-опытная, 100 мг/кг	III-опытная, 1000 мг/кг	IV-опытная, 10000 мг/кг
Диурез, л ³ /сутки	2,29 (1,81-2,79)	4,4 (3,73-5,07)*	6,16 (4,41-7,91)*	8,82 (7,04-10,6)*
Кальций, мМоль/л	0,29 (0,19-0,4)	2,5 (1,23-3,78)*	1,52 (0,98-2,05)*	0,1 (0,08-0,13)*
Фосфор, мМоль/л	43,92 (27,48-60,36)	4,81 (1,74-7,87)*	14,69 (6,46-22,91)*	18,91 (12,58-25,3)*
Креатинин, мМоль/л	13,86 (11,6-16,11)	7,04 (5,44-8,65)*	7,3 (4,91-9,69)*	4,44 (3,85-5,02)*
Мочевина, мМоль/л	566 (501-632)	381 (305-456)*	291 (193-389)*	274 (232-317)*
α -амилаза, мккат/л	83,2 (64,5-101,9)	32,1 (25,1-39,1)*	31,1 (19,0-43,2)*	21,8 (16,5-27,1)*
Клиренс мочевины, мл/мин	0,13 (0,1-0,16)	0,16 (0,11-0,2)	0,15 (0,1-0,19)	0,25 (0,16-0,34)*
Мочевая кислота, мкМоль/л	3362 (2867-3857)	1341 (1110-1572)*	1430 (976-1884)*	799 (564-1035)*
Общий белок, г/л	15,5 (10,9-22,0)	11,6 (9,4-13,7)	14,7 (12,0-17,4)	8,8 (6,0-11,6)*
Магний, мМоль/л	3,71 (2,96-4,45)	4,08 (1,79-6,37)	3,05 (1,83-4,26)	2,22 (1,93-2,51)*

Примечание: * – различия статистически достоверны, $p < 0,05$.

же следует отметить разнонаправленные сдвиги уровней содержания кальция – при массивном воздействии 1000 мг/кг наблюдали уменьшение экскреции данного элемента, при воздействии в дозах 100 и 1000 мг/кг ДИНФ регистрировали повышенное его выведение из организма с мочой (табл. 4). При этом показатели pH, клиренс креатинина, содержание железа и альбумина в моче достоверно не изменялись.

Изучение генеративной функции самцов при воздействии ДИНФ в дозах 100, 1000 и 10000 мг/кг не выявило нарушений по показателям ОКМ семенников и придатков, общей концентрации сперматозоидов (включая определение подвижных и неподвижных сперматозоидов), средней скорости подвижных сперматозоидов.

Заключение

Как показали результаты изучения субхронической токсичности, при интрагастральном поступлении в организм белых крыс в дозах 100, 1000 и 10000 мг/кг пластификатор для полимеров ДИНФ не оказывает кумулятивного действия на уровне летальных исходов в течение 2-месячного опыта. Функционально кумулятивные свойства изучаемого фталата проявляются нарушением функционирования нервной системы, зарегистрированным по изменению двигательной активности подопытных животных. О нарушении структуры печени, почек и селезенки свидетельствует увеличение их относительных коэффициентов массы. Воздействие ДИНФ характери-

зуется нарушением функционирования печени, в частности обмена нуклеиновых кислот, на что указывает повышение уровней гамма-глутамил-транспептидазы и мочевой кислоты в сыворотке крови крыс. При этом повышение активности сывороточной α -амилазы и снижение аспаратаминотрансферазы может указывать на вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы. Изучение содержания микроэлементов сыворотки крови обнаружило наличие сдвигов минерального обмена фосфора, кальция и железа, существенное понижение последнего, вероятно, оказало негативное влияние на показатели красного кровяного ростка. Среди гематологических показателей также следует отметить повышение общего количества тромбоцитов и среднего объема тромбоцита при отсутствии изменений со стороны лейкоцитарной формулы. Состояние мочевыделительной системы подопытных крыс, подвергшихся субхронической загрузке ДИНФ, в целом характеризуется снижением уровней метаболитов на фоне увеличения суточного диуреза и клиренса мочевины. Со стороны показателей генеративной функции самцов крыс при воздействии фталата в изученном диапазоне доз изменений не выявлено.

Литература

1. Грынчак, В. А. Актуальные проблемы безопасного обращения диизононил фталата / В. А. Грынчак, С. И. Сычик // Тр. Белорус. гос. ун-та. Физиол., биохим. и молекуляр. основы функционирования биосистем. – 2016. – Т. 11, ч. 2. – С. 36–46.

2. Грынчак, В. А. Актуальность токсиколо-гигиенической оценки диизононил фталата как химического вещества нарушающего работу эндокринной системы / В. А. Грынчак // Сборник материалов Школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний», (г. Москва, 23-25 нояб. 2016). – М., 2016. – С. 66–71.
3. Каган, Ю. С. Коэффициент кумуляции как количественный критерий / Ю. С. Каган, В. В. Станкевич // Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности : тез. докл. науч. конф. – Уфа, 1964. – С. 48–49.
4. Сперанский, С. В. О преимуществах использования нарастающего тока при использовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов / С. В. Сперанский // Фармакология и токсикология. – 1965. – № 1. – С. 123–124.
5. Guide for the care and use of laboratory animals / Institute of laboratory animal resources commission on life sciences research council. – Washington, DC : National Academy Press, 1996.

Поступила 02.10.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Grynchak VA, Sychik SI. Actual problems of the safe handling of diisononyl phthalate. Tr Belorus Gos Un-ta Fiziol Biokhim Molekuliar osnovy funktsionirovaniia biosistem. 2016;11(ch 2):36-46. (In Russ.)
2. Grynchak VA. The relevance of toxicolo-hygienic assessment of diisononyl phthalate as a chemical disrupts the endocrine system. V: Sbornik materialov Shkoly molodykh uchenykh «Osnovy zdorovogo pitaniia i puti profilaktiki alimentarno-zavisimyykh zabolevanii», (g Moskva 23-25 noiab 2016). Moscow, RF; 2016. P. 66-71. (In Russ.)
3. Kagan YuS, Stankevich VV. The coefficient of cumulation as a quantitative criterion. V: Aktual'nye voprosy gigeny truda, promyshlennoi toksikologii i professional'noi patologii v neftianoi i neftekhimicheskoi promyshlennosti: tez dokl nach. konf. Ufa, RF; 1964. P. 48-9. (In Russ.)
4. Speranskiy SV. About the benefits of increasing the current ability of white mice to the summation of subthreshold impulses. Farmakologiya i Toksikologiya. 1965;(1):123-4. (In Russ.)
5. Guide for the care and use of laboratory animals / Institute of laboratory animal resources commission on life sciences research council. Washington, DC: National Academy Press; 1996.

Submitted 02.10.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Грынчак В.А. – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены;
 Сычик С.И. – к.м.н., доцент, директор, Научно-практический центр гигиены;
 Власенко Е.К. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены;
 Ильюкова И.И. – к.м.н., заведующая лабораторией профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены.

Information about authors:

Grynchak V.A. – postgraduate, associate research officer of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene;
 Sychik S.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, director of the Republican Unitary Enterprise, Scientific-Practical Centre of Hygiene;
 Vlasenko E.K. – Candidate of Biological Sciences, research officer of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene;
 Il'yukova I.I. – Candidate of Medical Sciences, head of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Научно-практический центр гигиены. E-mail: grinchakva@gmail.com – Грынчак Виталий Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220012, Minsk, 8 Akademicheskaya str., Scientific-Practical Centre of Hygiene. E-mail: grinchakva@gmail.com – Vitaly A. Grynchak.

СОСТОЯНИЕ ТВЁРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ДЕТЕЙ С ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ

ШАКОВЕЦ Н.В.¹, ЛИХОРАД Е.В.¹, ЖЕРНОСЕК Н.А.², ШАБУНЯ П.С.³

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

²Медицинский центр «Нордин», г. Минск, Республика Беларусь

³Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 85-91.

THE STATE OF DENTAL HARD TISSUES AND PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF THE SALIVA IN CHILDREN WITH PHENYLKETONURIA

SHAKAVETS N.V.¹, LIKHORAD Y.V.¹, ZHERNASEK N.A.², SHABUNYA P.S.³

¹Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Joint Venture «NORDIN» Ltd. Medical Center, Minsk, Republic of Belarus

³Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):85-91.

Резюме.

Цель – оценить состояние зубов и лабораторные показатели ротовой жидкости у детей с фенилкетонурией, провести количественный анализ минерального состава эмали зубов и ротовой жидкости у данной категории пациентов. Методы: обследовано 97 детей с фенилкетонурией и 97 практически здоровых детей в возрасте от 2 до 18 лет, у которых оценены заболеваемость кариесом зубов, физико-химические свойства ротовой жидкости (pH, буферная ёмкость, концентрация общего кальция и неорганического фосфора), а также показатели местного иммунитета полости рта; определен минеральный состав эмали зубов. Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica 10.0 с использованием критерия хи-квадрат χ^2 и t-критерия Стьюдента. Результаты: состояние твёрдых тканей зубов, а также лабораторные показатели ротовой жидкости у детей с фенилкетонурией были статистически значимо хуже, чем у практически здоровых детей.

Заключение. Дети с фенилкетонурией нуждаются в проведении комплекса индивидуализированных профилактических мероприятий, направленных на повышение кариесрезистентности эмали зубов и улучшение состояние тканей периодонта, начиная с дошкольного возраста.

Ключевые слова: кариес зубов, ротовая жидкость, водородный показатель, буферная ёмкость, иммуноглобулины, фенилкетонурия.

Abstract.

Objectives. To assess the status of teeth and some laboratory parameters of the saliva in children with phenylketonuria, to analyze the mineral composition of the tooth enamel and saliva in this category of patients.

Material and methods. The incidence of tooth decay, the physicochemical properties of the saliva (pH, buffer capacity, the concentration of calcium and phosphorus), the mineral composition of the enamel as well as the state of the immune system of the oral cavity were evaluated in 97 children with phenylketonuria and 97 practically healthy children aged from 2 to 18 years. The data were analyzed by means of the program Statistica 10.0 using the χ^2 -test and the t-Student test.

Results. The state of dental hard tissues as well as physicochemical properties of the saliva were significantly worse in children with phenylketonuria than in practically healthy children.

Conclusions. A complex of individualized preventive measures aimed at the increase of the enamel caries resistance and the improvement of the condition of periodontal tissues is needed for children with phenylketonuria, which should be started at their pre-school age.

Key words: dental caries, saliva, pH, buffer capacity, immunoglobulins, phenylketonuria.

Общее состояние организма ребенка и его стоматологический статус тесно взаимосвязаны. Подавляющее большинство заболеваний внутренних органов и систем оказывают влияние на течение физиологических процессов в организме в целом и в тканях полости рта в частности [1, 2]. Выявлено, что среди детей с наличием общей соматической патологии показатели распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний выше, чем среди здоровых детей [3, 4].

Самую большую группу наследственных ферментопатий составляют болезни с нарушением аминокислотного обмена. Среди таких болезней чаще всего встречается наследственное аутосомно-рецессивное заболевание – фенилкетонурия, описанное впервые в 1934 году Иваром Феллингом. Данная патология связана с нарушением обмена фенилаланина (ФА). В результате дефицита фермента фенилаланингидроксилазы нарушается превращение фенилаланина в тирозин, в биологических жидкостях организма происходит повышение уровня ФА (более 1200 мкмоль/л) и накопление аномальных продуктов его метаболизма, которые оказывают токсическое действие на центральную нервную систему и приводят к тяжелым нарушениям нейропсихического развития у детей раннего возраста [5]. Единственным эффективным методом лечения классической ФКУ является диетотерапия, основанная на исключении из рациона питания высокобелковых продуктов. В качестве перекусов дети с данным генетическим заболеванием используют продукты с высоким содержанием углеводов, что является одним из биологических факторов риска развития кариеса зубов [6]. Из рациона питания исключают высокобелковые продукты: мясо, рыбу, молочные продукты, яйцо, бобовые, орехи, шоколад и др. Такие диетические особенности могут неблагоприятно влиять на здоровье органов полости рта, состав и свойства ротовой жидкости [7, 8]. Стоматологические заболевания, которые возникают в результате вынужденного изменения рациона питания, могут иметь нега-

тивные последствия на общее состояние здоровья, создавая порочный круг между хроническим заболеванием, спецификой питания, системным здоровьем, а также здоровьем полости рта. В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению особенностей стоматологического статуса детей, страдающих фенилкетонурией.

Цель – оценить состояние зубов и лабораторные показатели ротовой жидкости у детей с фенилкетонурией, провести количественный анализ минерального состава эмали зубов и ротовой жидкости у данной категории пациентов.

Материал и методы

В исследовании участвовали 97 детей с фенилкетонурией в возрасте от 2 до 18 лет, проживающих в Республике Беларусь и находящихся на диспансерном наблюдении у врача-генетика (группа 1). Средний возраст детей был равен 8,7 (SD=5,21) года, из них 47 мальчиков и 50 девочек. Группу 2 составили 97 практически здоровых детей от 2 до 18 лет, из них 44 мальчика и 53 девочки. Средний возраст пациентов в группе составил 8,6 (SD=4,84) года. Группы 1 и 2 однородны по полу ($p=0,66$) и возрасту ($p=0,81$). В зависимости от периода формирования прикуса все обследованные дети были разделены на 3 возрастные группы: от 2 до 5 лет (временный прикус), от 6 до 11 лет (смешанный прикус) и от 12 до 18 лет (постоянный прикус). Распределение детей по возрастным группам представлено в таблице 1.

Оценку показателей распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей проводили по индексам кпуз, КПУЗ+кпуз, КПУЗ, согласно критериям ВОЗ (1997). Уровень интенсивности кариеса оценивали по индексу УИК (Леус П.А., 1990).

Количественное содержание в ротовой жидкости общего кальция и неорганического фосфора определяли методом спектрофотометрии у 46 детей группы 1 и 44 детей группы 2.

Определение минерального состава эмали

Таблица 1 – Количество детей в возрастных группах

Возрастные группы	Группа 1	Группа 2
2-5 лет	34	34
6-11 лет	31	34
12-18 лет	32	29
Всего	97	97

зубов у детей проводили методом прижизненной биопсии эмали, разработанным Леонтьевым В.К., Дистелем В.А [9]. Прижизненная биопсия эмали зубов была проведена у 43 детей с фенилкетонурией и 48 практически здоровых детей.

Оценку концентрации водородных ионов ротовой жидкости, а также определение её буферной ёмкости проводили при помощи системы Saliva Check Buffer (GC, Япония).

Концентрацию иммуноглобулинов А и G в ротовой жидкости определяли турбодиметрическим методом. Количественное содержание IgG определено в ротовой жидкости 46 детей группы 1 и 44 детей группы 2, IgA - у 46 детей в каждой из групп.

Для определения концентрации секреторного иммуноглобулина А использовали иммуноферментный метод. Данный анализ проведен у 46 пациентов из группы 1 и 44 – из группы 2.

Исследование одобрено Комитетом по биоэтической этике Белорусского государственного медицинского университета. Перед проведением медицинского вмешательства все родители подписывали информированное согласие.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft EXCEL, STATISTICA 10.0. Статистический анализ качественных параметров осуществлялся при помощи критерия хи-квадрат χ^2 ; t-критерий Стьюдента использован для анализа различий в двух подгруппах по количественному параметру для независимых и для зависимых подгрупп.

Результаты и обсуждение

Распространенность кариеса зубов среди детей группы 1 составила 88,7% (n=86), в группе 2 данный показатель был равен 69,1% (n=67)

($\chi^2=11,16$, $p<0,001$). У дошкольников с фенилкетонурией и их практически здоровых сверстников распространенность кариеса была одинаковой: 67,7%, (n=23). В возрасте 6-11 лет кариесом были поражены все 100% обследованных детей группы 1 и 73,5% (n=25) участников группы 2 ($\chi^2=10,0$, $p=0,002$). В старшей возрастной группе кариес зубов был диагностирован у 100% (n=32) подростков с фенилкетонурией и у 65,5% (n=19) практически здоровых детей ($\chi^2=13,2$, $p<0,001$).

По мере взросления у детей с фенилкетонурией интенсивность кариеса зубов резко возрастала (табл. 2). Так, в возрасте 2-5 лет показатель интенсивности кариеса у детей группы 1 по индексу кпуз был равен 2,76 и значимо не отличался от такового детей группы 2 ($p=0,139$). Однако уже в возрасте 6-11 лет среднее значение индекса КПУЗ+кпуз у детей с ФКУ было значимо выше, чем у их практически здоровых сверстников: 8,39 и 2,56 соответственно ($p<0,0001$).

В подростковом возрасте среднее значение индекса интенсивности кариеса зубов у детей группы 1 в четыре раза превышало таковое у детей группы 2 ($p<0,0001$).

При оценке уровня интенсивности кариеса зубов в различные возрастные периоды максимальное значение индекса УИК у детей с фенилкетонурией зарегистрировано в период смешанного прикуса – 1,38, а самое низкое – у детей с временными зубами – 0,80 (табл. 3).

В группе 2 среднее значение индекса УИК в различные возрастные периоды отличалось незначительно, варьируя от 0,26 у подростков 12-18 лет до 0,41 в двух остальных возрастных группах, что было значимо ниже, чем у детей с ФКУ (табл. 3).

Регуляция гомеостаза минеральных компонентов эмали и ротовой жидкости и их равновесное состояние в значительной мере зависят от

Таблица 2 – Интенсивность кариеса зубов у обследованных детей, М (95% ДИ)

Возрастные группы	Группа 1	Группа 2	p
2-5 лет	2,76 (1,69-3,84)	1,47 (0,39-2,55)	$p=0,139$
6-11 лет	8,39 (7,26-9,52)	2,56 (1,48-3,64)	$p<0,0001$
12-18 лет	10,59 (9,48-11,71)	2,66 (1,49-3,82)	$p<0,0001$

Таблица 3 – Уровень интенсивности кариеса зубов у обследованных детей, М (95% ДИ)

Возрастные группы	Группа 1	Группа 2	p
2-5 лет	0,80 (0,63-0,97)	0,41 (0,25-0,58)	$p=0,002$
6-11 лет	1,38 (1,20-1,55)	0,41 (0,24-0,57)	$p<0,0001$
12-18 лет	1,05 (0,88-1,22)	0,26 (0,08-0,44)	$p<0,0001$

показателя активности ионов водорода (рН). С ним взаимосвязаны нейтрализующие и минерализующие свойства слюны, активность ферментов ротовой жидкости и патогенной микрофлоры полости рта [10].

В результате исследования было выявлено, что средние значения водородного показателя ротовой жидкости у детей с фенилкетонурией во всех возрастных группах оказались ниже, чем у детей группы 2 (табл. 4).

Так, у детей с ФКУ в возрасте 2-5 лет рН ротовой жидкости было ниже, чем у практически здоровых сверстников на 0,2, в возрасте 6-11 лет – на 0,39 и в возрасте 12-18 лет – на 0,22.

При оценке буферной ёмкости ротовой жидкости установлено, что у детей группы 1 среднее значение данного показателя составило 6,32, что соответствовало низкому уровню. Среднее значение буферной ёмкости у практически здоровых детей было значимо выше и соответствовало 8,47 (табл. 5).

Наиболее высокое значение буферной ёмкости в группе 1 выявлено у детей в возрасте 2-5 лет. Оно значимо не отличалось от показателя в группе 2. В возрастных группах 6-11 и 12-18 лет среднее значение исследуемого показателя у

детей с фенилкетонурией составило 5,23 и 6,50 соответственно и было значимо ниже, чем у их практически здоровых сверстников (табл. 5).

Перенасыщенность слюны минералами увеличивается с ростом водородного показателя, и, наоборот, с подкислением слюны снижается уровень содержания в ней ионов кальция и гидрофосфатов, что приводит к повышению растворимости эмали [10].

При анализе данных, полученных в ходе исследования прижизненной растворимости поверхностного слоя эмали постоянных зубов, установлено, что у детей с фенилкетонурией выход кальция и фосфора происходил вдвое активнее, чем у практически здоровых детей. Содержание кальция в поверхностных слоях эмали зубов пациентов группы 1 составило 13,25 (95%ДИ 12-36-14,15) мкг/биопсия, у их практически здоровых сверстников – 7,60 (95% ДИ 6,76-8,45) мкг/биопсия. Концентрация фосфора в биоптате составила 5,70 (95%ДИ 5,13-6,28) мкг/биопсия и 3,05 (95%ДИ 2,50-3,59) мкг/биопсия соответственно. Различия статистически значимы ($p<0,0001$) (рис. 2).

Между количеством кальция в биоптате эмали зубов и уровнем интенсивности кариес-

Таблица 4 – Значение водородного показателя ротовой жидкости у обследованных детей, М (95% ДИ)

Возрастные группы	Группа 1		Группа 2		p
	n	М (95%ДИ)	n	М (95%ДИ)	
2-5 лет	34	6,85 (6,72-6,97)	34	7,05 (6,93-7,18)	p=0,03
6-11 лет	31	6,75 (6,62-6,89)	34	7,14 (7,02-7,27)	p<0,0001
12-18 лет	32	6,87 (6,74-7,00)	29	7,09 (6,95-7,22)	p=0,02
Все дети	97	6,82 (6,76-6,89)	97	7,09 (7,01-7,18)	p<0,0001

Таблица 5 – Буферная ёмкость ротовой жидкости у детей в различные возрастные периоды, М (95% ДИ)

Возрастные группы	Группа 1		Группа 2		p
	n	М (95%ДИ)	n	М (95%ДИ)	
2-5 лет	34	7,15 (6,13-8,16)	34	8,24 (7,22-9,25)	p=0,14
6-11 лет	31	5,23 (4,16-6,29)	34	8,47 (7,46-9,48)	p<0,0001
12-18 лет	32	6,50 (5,46-7,54)	29	8,76 (7,66-9,86)	p=0,005
Все дети	97	6,32 (5,66-6,97)	97	8,47 (7,92-9,03)	p<0,0001

Таблица 6 – Содержание иммуноглобулинов в ротовой жидкости детей, мкг/мл

Исследуемый показатель	Группа 1		Группа 2		p
	n	М (±SD)	n	М (±SD)	
IgA	46	0,36 (0,01)	46	0,42 (0,01)	p<0,0001
S-IgA	46	31,49 (13,00)	44	56,11 (16,15)	p<0,0001
IgG	46	0,03 (0,03)	44	0,03 (0,02)	p=0,52

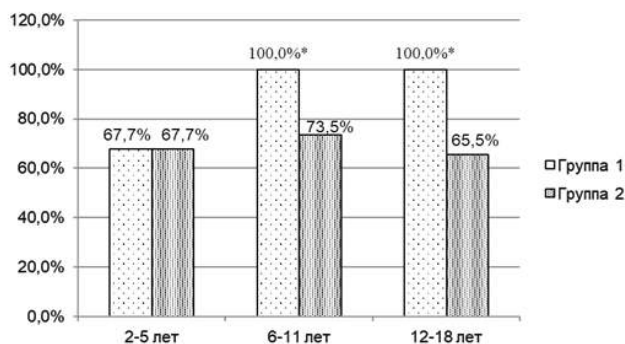


Рисунок 1 – Распространенность кариеса зубов у детей в зависимости от возраста:

* – различия статистически значимы ($p < 0,01$).

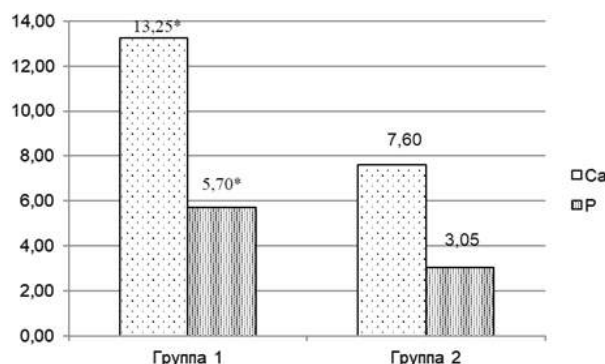


Рисунок 2 – Содержание кальция и фосфора в биоптате эмали зубов у детей, мкг/биопсия:

* – различия статистически значимы ($p < 0,0001$).

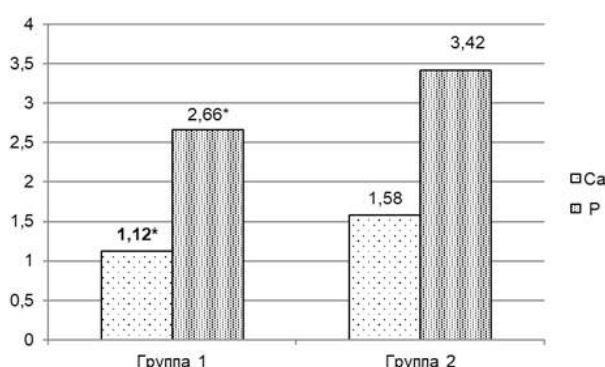


Рисунок 3 – Содержание общего кальция и неорганического фосфора в ротовой жидкости детей, ммоль/л:

* – различия статистически значимы ($p < 0,0001$).

са зубов у всех обследованных детей выявлена сильная статистически значимая корреляционная связь ($r = 0,91$, $p = 0,00$). Обратная сильная корреляция установлена между концентрацией кальция в биоптате эмали и количеством общего кальция в ротовой жидкости пациентов ($r = -0,80$, $p = 0,00$).

Также в ходе исследования выявлено значимое снижение содержания общего кальция и неорганического фосфора в ротовой жидкости детей с фенилкетонурией по сравнению с практически здоровыми пациентами (рис. 3).

Так, концентрация общего кальция в ротовой жидкости детей группы 1 была в 1,4 раза ниже, чем у детей группы 2, и составила 1,12 (95%ДИ 1,08-1,15) ммоль/л и 1,58 (95%ДИ 1,55-1,61) ммоль/л соответственно. Содержание неорганического фосфора в ротовой жидкости детей обеих групп отличалось в 1,3 раза и составило 2,66 (95%ДИ 2,41-2,91) ммоль/л в группе детей с фенилкетонурией и 3,42 (95%ДИ 3,17-3,68) ммоль/л у их практически здоровых сверстников. Различия значимы ($p < 0,0001$). Сильная обратная корреляционная связь выявлена между концен-

трацией общего кальция в ротовой жидкости обследованных пациентов и уровнем интенсивности кариеса зубов ($r = -0,81$, $p = 0,00$).

Специфическим фактором антибактериальной и антивирусной защиты являются иммуноглобулины – белки сыворотки крови или секретов, которые выполняют функцию антител и относятся к глобулиновой фракции [11]. Они выполняют важную функцию регулирования состава микрофлоры полости рта, препятствуя росту кариесогенных и периодонтопатогенных микроорганизмов.

При исследовании содержания IgA в ротовой жидкости установлено, что у детей с фенилкетонурией оно составило 0,36 ($SD \pm 0,01$) мкг/мл, а его секреторного компонента (S-IgA) – 31,49 ($SD \pm 13,00$) мкг/мл (табл. 6).

В группе практически здоровых пациентов данные показатели были значимо выше: содержание IgA составило 0,42 ($SD \pm 0,01$) мкг/мл, ($p < 0,0001$), концентрация S-IgA – 56,11 ($SD \pm 16,15$) мкг/мл, ($p < 0,0001$).

Концентрация IgG в ротовой жидкости детей исследуемых групп значимо не отличалась. При проведении корреляционного анализа была выявлена сильная обратная корреляционная связь между значениями концентрации секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости всех обследованных пациентов и уровнем интенсивности кариеса зубов ($r = -0,90$, $p = 0,00$).

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что у детей с фенилкетонурией распространенность и интенсивность кариеса зубов, а также уровень интенсивности кариеса выше,

чем у практически здоровых пациентов. Основные лабораторные показатели ротовой жидкости снижены по сравнению с практически здоровыми детьми: водородный показатель и буферная емкость, содержание общего кальция и неорганического фосфора, а также концентрация иммуноглобулина А и его секреторного компонента. Выход кальция и фосфора из эмали зубов у детей с ФКУ происходит вдвое активнее. Наиболее выраженные различия начинают проявляться в период смешанного прикуса, что позволяет сделать заключение о необходимости диспансеризации детей с данной патологией с раннего возраста и проведения комплекса профилактических мероприятий, направленных на повышение минерализующего потенциала ротовой жидкости и кариесрезистентности эмали зубов.

Литература

1. Русакова, Е. Ю. Стоматологический статус у детей при различных соматических заболеваниях / Е. Ю. Русакова, С. И. Бессонова, А. А. Бевз // Рос. стоматол. журн. – 2008. – № 3. – С. 60–62.
2. Nakhjavani, Y. B. The dental and oral status of children with chronic renal failure / Y. B. Nakhjavani, A. Bayramy // J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent. – 2007 Mar. – Vol. 25, N 1. – P. 7–9.
3. Gupta, M. Oral conditions in renal disorders and treatment

- considerations – A review for pediatric dentist / M. Gupta, M. Gupta, Abhishek // Saudi Dent. J. – 2015 Jul. – Vol. 27, N 3. – P. 113–119.
4. Oral health status in haemodialysis patients / L. A. Swapna [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2013 Sep. – Vol. 7, N 9. – P. 2047–2050.
5. Горячко, А. Н. Современные подходы к лечению фенилкетонурии и лейциноза (болезни кленового сиропа) : учеб.-метод. пособие / А. Н. Горячко. – Минск : БГМУ, 2011. – 26 с.
6. Бушуева, Т. В. Современные принципы организации лечебного питания у детей разного возраста с фенилкетонурией / Т. В. Бушуева, Т. Э. Боровик // Вопр. современ. педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 124–129.
7. Kozlowski, B. W. Position of the American Dietetic Association: nutrition services for children with special health needs / B. W. Kozlowski, J. A. Powell // J. Am. Diet. Assoc. – 1995 Jul. – Vol. 95, N 7. – P. 809–814.
8. Touger-Decker, R. Position of the American Dietetic Association: oral health and nutrition / R. Touger-Decker, C. C. Mobley // J. Am. Diet. Assoc. – 2003 May. – Vol. 103, N 5. – P. 615–625.
9. Леонтьев, В. К. Метод изучения растворимости эмали зубов при жизни : метод. письмо / В. К. Леонтьев, В. А. Дистель. – Омск, 1975. – 8 с.
10. Saliva pH affects the sweetness sense / K. I. Aoyama [et al.] // Nutrition. – 2017 Mar. – Vol. 35. – P. 51–55.
11. Relationship between salivary immunoglobulin a, lactoferrin and lysozyme flow rates and lifestyle factors in Japanese children: a cross-sectional study / M. Ide [et al.] // Acta Odontol. Scand. – 2016 Oct. – Vol. 74, N 7. – P. 576–583.

Поступила 27.09.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Rusakova EYu, Bessonova SI, Bevez AA. Dental status in children with various somatic diseases. Ros Stomatol Zhurn. 2008;(3):60-2. (In Russ.)
2. Nakhjavani YB, Bayramy A. The dental and oral status of children with chronic renal failure. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2007 Mar;25(1):7-9.
3. Gupta M, Gupta M, Abhishek. Oral conditions in renal disorders and treatment considerations – A review for pediatric dentist. Saudi Dent J. 2015 Jul;27(3):113-9. doi: 10.1016/j.sdentj.2014.11.014
4. Swapna LA, Reddy RS, Ramesh T, Reddy RL, Vijayalaxmi N, Karmakar P, et al. Oral health status in haemodialysis patients. J Clin Diagn Res. 2013 Sep;7(9):2047-50. doi: 10.7860/JCDR/2013/5813.3402
5. Goryachko AN. Modern approaches to treatment of a phenylketonuria and leucinoses (illness of maple syrup): ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2011. 26 p. (In Russ.)
6. Bushueva TV, Borovik TE. The modern principles of the organization of clinical nutrition at children of different age with a phenylketonuria. Vopr Sovremen Pediatрии.

- 2010;9(2):124-9.(In Russ.)
7. Kozlowski BW, Powell JA. Position of the American Dietetic Association: nutrition services for children with special health needs. J Am Diet Assoc. 1995 Jul;95(7):809-14.
8. Touger-Decker R, Mobley CC. Position of the American Dietetic Association: oral health and nutrition. J Am Diet Assoc. 2003 May;103(5):615-25. doi: 10.1053/jada.2003.50130
9. Leont'yev VK, Distel' VA. Method of studying of solubility of an enamel of teeth during lifetime: metod. pis'mo. Omsk, RF; 1975. 8 p. (In Russ.)
10. Aoyama KI, Okino Y, Yamazaki H, Kojima R, Uchibori M, Nakanishi Y, et al. Saliva pH affects the sweetness sense. Nutrition. 2017 Mar;35:51-55. doi: 10.1016/j.nut.2016.10.018
11. Ide M, Saruta J, To M, Yamamoto Y, Sugimoto M, Fuchida S, et al. Relationship between salivary immunoglobulin a, lactoferrin and lysozyme flow rates and lifestyle factors in Japanese children: a cross-sectional study. Acta Odontol Scand. 2016 Oct;74(7):576-583. doi: 10.1080/00016357.2016.1223340

Submitted 27.09.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Шаковец Н.В. – д.м.н., профессор кафедры стоматологии детского возраста, Белорусский государственный медицинский университет;

Лихорад Е.В. – ассистент кафедры стоматологии детского возраста, Белорусский государственный медицинский университет;

Жерносек Н.А. – к.б.н., заведующий клинико-диагностической лабораторией, Медицинский центр «Нордин»;

Шабуня П.С. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследований, Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси.

Information about authors:

Shakavets N.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pediatric Dentistry, Belarusian State Medical University;

Likhorad Y.V. – lecturer of the Chair of the Chair of Pediatric Dentistry, Belarusian State Medical University;

Zhernasek N.A. – Candidate of Biological Sciences, head of the Clinical and Diagnostic Laboratory, Joint Venture «NORDIN» Ltd. Medical Center;

Shabunya P.S. – Candidate of Biological Sciences, leading research officer of the Physical and Chemical Research Methods Laboratory, Institute of Bioorganic Chemistry of the Belarusian National Academy of Sciences.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220055, г. Минск, ул. Сухая, 28, Белорусский государственный медицинский университет, кафедра стоматологии детского возраста. E-mail: Yelena.likhorad@gmail.com – Лихорад Елена Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220055, Minsk, 28 Sukhaya str., Belarusian State Medical University, Chair of Pediatric Dentistry. E-mail: Yelena.likhorad@gmail.com – Yelena V. Likhorad.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОТТЕНКОВ ДЕПУЛЬПИРОВАННЫХ ЗУБОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ЭТАЛОНОВ К ШКАЛЕ VITA

НОВАК Н.В.¹, БАЙТУС Н.А.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 92-98.

OCCURRENCE RATE OF PULPLESS TEETH TINTS WITH THE APPLICATION OF ADDITIONAL STANDARDS TO VITA SCALE

NOVAK N.V.¹, BAITUS N.A.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

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

Vestnik VGMU. 2017;16(6):92-98.

Резюме.

Целью исследования было разработать дополнительные оттенки к стандартной шкале VITA для определения цвета депульпированных зубов и оценить частоту встречаемости депульпированных зубов, не соответствующих цветовым эталонам стандартной шкалы. Для разработки дополнительных оттенков цвета использовали компьютерное разложение цвета каждого образца расцветки стандартной шкалы VITA в цветовых режимах RGB и CMYK. В период 2014-2017 гг на базе Клиники ВГМУ были обследованы 190 пациентов. При определении цвета у 194 депульпированных зубов было отмечено, что в 47,4% случаев идентификация исходного цвета была затруднена, поскольку стандартной шкале VITA отсутствовал необходимый оттенок. С использованием цветовых режимов RGB и CMYK нами было определено соотношение базовых цветовых составляющих депульпированных зубов и эталонов, проведено их сравнение и осуществлен перевод в цифровые и буквенные обозначения стандартной шкалы расцветок VITA. С помощью программы Adobe Photoshop C8 была проведена дополнительная регистрация параметров, полученных в цветовых режимах RGB и CMYK оттенков цвета таких зубов, что позволило скорректировать стандартную шкалу расцветок VITA дополнительными эталонами оттенков цвета. Применение разработанных нами дополнительных эталонов цвета, которые по интенсивности и светлоте превосходят существующие аналоги, дает возможность фиксировать оттенки измененных в цвете депульпированных зубов, что ранее выполнить было затруднительно из-за отсутствия подобных эталонов в стандартной шкале VITA, а также позволяет оценивать эффективность проведенного отбеливания или другого эстетического лечения.

Ключевые слова: цвет, депульпированный зуб, шкала VITA.

Abstract.

The aim of the study was to develop additional shades to the standard VITA scale for determining the color of the teeth after depulcation and to estimate the occurrence rate of pulpless teeth that do not correspond to the color standards of the standard scale. For the development of additional color shades computer color decomposition was used for each color sample of the standard VITA scale in RGB and CMYK color modes. In the period from 2014 to 2017 on the basis of the VSMU Clinic 190 patients were examined. When determining the color of 194 teeth after depulcation, it was recorded that in 47,4% of cases the identification of the original color was difficult, since the standard VITA scale lacked the necessary shade. Using the RGB and CMYK color modes, we determined the ratio of the base color components of the pulpless teeth and those of the standards, compared them and converted them into digital and in letters symbols of the standard VITA color scale. By means of the Adobe Photoshop C8 program, additional registration of the parameters

obtained in the RGB and CMYK color modes of the color shades of such teeth was made, which allowed us to supplement the standard VITA color scale with additional standards of color shades. The application of the developed by us additional color standards, which in their intensity and lightness exceed the existing analogues, makes it possible to fix the shades of the changed in color pulpless teeth, which was previously difficult to perform because of the absence of such standards in the standard VITA scale, and also enables the evaluation of the effectiveness of the bleaching performed or any other aesthetic treatment.

Key words: color, pulpless tooth, VITA scale.

Правильная оценка цветовых характеристик зубов пациента становится особенно значимой при изготовлении прямых и непрямых реставраций и при проведении отбеливания. Требования пациентов к эстетике улыбки с каждым годом увеличиваются, особенно среди молодежи и лиц среднего возраста. Вместе с тем, по данным литературы, более трети (37%) стоматологов и зубных техников считают проблематичным определение цвета зубов [1]. Согласно исследованиям, проведенным на кафедре терапевтической стоматологии БелМАПО, частота объективной оценки цвета зуба в клинике колеблется в пределах 48-52%. Ошибки, допускаемые в процессе идентификации оттенков зуба, приводят к тому, что конструкции приходится переделывать [2].

Существуют визуальные и аппаратные методики идентификации цвета зубов. Визуальный метод основан на субъективном восприятии цвета зубов врачом, пациентом или зубным техником и сравнении его со стандартной цветовой шкалой, состоящей из 16-20 цветовых шаблонов. Чаще всего используются следующие цветовые эталоны: VITAPAN CLASSICAL, VITAPAN TOOTHGUIDE 3D-MASTER (применяются при работе с продукцией VITA), CHROMASCOP (шкала ориентирована на врачей и зубных техников, использующих продукцию Ivoclar Vivadent) [2]. Имеются также шкалы расцветок для работы с конкретными композиционными материалами (Vitremer, Filtek Z250 и др.) и отбеливающими системами. Однако даже этого разнообразия цветовых эталонов не всегда бывает достаточно. Существуют рекомендации по изготовлению зубными техниками дополнительных шкал для индивидуального использования по наиболее часто применяемым комбинациям керамических масс [3, 4]. Стоматологи-терапевты при планировании эстетических реставраций сравнивают цвет исследуемого зуба с полимеризованными кусочками композиционного материала, который планируется использовать при проведении лечения [4, 5]. Цветовые шаблоны изготавливают из керами-

ки, пластмассы или композиционного материала. Они имеют форму, характерную для верхних центральных резцов. На каждый шаблон нанесена цифровая маркировка. Все 16-20 шаблонов, как правило, распределены на четыре базовые цветовые группы: красные (группа А), желтые (группа В), серые (группа С) и коричнево-серые (группа Д). Для определения цвета врач выбирает один из эталонов, располагает его рядом с естественным зубом и визуально определяет, соответствует ли выбранный оттенок шаблона цвету собственного зуба. Если шаблон не подходит, его заменяют на следующий и процедура сравнения повторяется.

Сравнение с эталонами может проводиться несколько раз. После того, как выбран оттенок, наиболее приближенный к идеальному, врач приступает к отбеливанию, реставрации или изготовлению ортопедической конструкции, предварительно заполнив цветовую карту, на которой изображает распределение цветов на поверхности зуба. Это позволяет грамотно спланировать стоматологическое вмешательство и наглядно показать пациенту необходимый объем работы. Рекомендуют дополнительно фиксировать цветовые свойства зуба при помощи фотографий, что позволяет повысить объективность определения цвета и подвергать полученные изображения компьютерному анализу [6, 4, 7].

Наиболее распространенной шкалой визуального измерения оттенка зубов как в России, так и в Европе является шкала VITA – стандартизованная шкала оттенков визуального восприятия цвета зубов пациента, используемая в качестве номенклатуры для буквенно-цифрового обозначения различных оттенков воспринимаемого человеческим глазом цвета зубов. Из большого числа расцветок искусственных зубов, имеющих в продаже, наиболее популярна VITAPAN Classical, так как она отличается систематичностью и большим сходством с настоящими зубами. Хроматические цвета обладают тремя основными свойствами: цветовым тоном или оттенком (обуславливает сам цвет и определяется отражен-

ной от зуба длиной волны), светлотой (степень приближения цвета к белому) и насыщенностью (количество пигмента на единицу площади) [8, 9]. Эти цветовые параметры могут варьировать на разных участках зуба.

Стандартная шкала VITA, учитывая эти моменты, имеет определенную расцветку. Расцветка включает 4 ряда цветов визуального восприятия цвета зубов человеческим глазом: А, В, С и D. В свою очередь каждая группа оттенков делится на цветовой диапазон интенсивности цвета с индексами от 1 до 4 (включая половинчатые оттенки типа А3,5). Индекс 1 обозначает самый высокий уровень светлоты (более светлый оттенок при восприятии человеческим глазом) и самую низкую насыщенность, а индекс 4 самую низкую светлоту (темный оттенок при восприятии человеческим глазом) и высокую насыщенность цвета. Пары латинских букв А, В, С, D и цифр от 1 до 4 (с дробным шагом) образуют цветовое пространство шкалы VITA.

Индивидуальные цветовые и анатомические особенности зубов, а также несовершенство стандартного метода легли в основу поиска более объективных и точных методов определения цвета, к которым относятся цифровые технологии, направленные на улучшение коммуникации между специалистами и получение стабильных и прогнозируемых результатов.

Для исключения субъективности при определении цвета зубов было предложено использовать спектрофотометрию и колориметрический анализ. Спектрофотометрия – это физико-химический метод исследования растворов и твердых тел, основанный на изучении спектров поглощения в ультрафиолетовой (200—400 нм), видимой (400—760 нм) и инфракрасной (>760 нм) областях спектра. Колориметрический анализ – это метод количественного определения содержания веществ либо визуально, либо с помощью приборов, таких как колориметры. Приборы ShadeEye NCC (Shofuinc), IdentaColor II (IDENTA) позволяют определять колориметрические показатели зуба. Фотоэлектрические колориметры обладают высокой точностью, давая количественное определение цвета с помощью цветоизмерительного прибора. Последние используют электротехнические принципы оценки объекта [5, 10].

VITA Easyshade (VIDENT), SHADEPILOT (DeguDent) являются спектрофотометрами. Эти приборы дорогостоящи и широко не приме-

няются, хотя их использование позволяет оптимизировать работу стоматолога [2]. В 2013 году на рынке появилась программа Tooth Color, позволяющая определять цвет зубов по шкале VITAPAN CLASSICAL при помощи iPhone, однако пока отзывов на применение этой методики недостаточно. Но даже при использовании самого современного и дорогостоящего оборудования для измерения цветовых характеристик зуба результаты определения цвета естественных зубов в полости рта пациента нередко разочаровывают. Выбранный цвет не всегда совпадает с тем, который подобран путем визуального сравнения, к тому же воспроизводимость результатов подбора оттенков часто неудовлетворительна.

Таким образом, существующие стандартные цветовые шаблоны не совершенны и не отображают все многообразие оттенков цвета естественных зубов, которые по своей природе являются мультихромными, особенно это касается депульпированных зубов. В результате, даже при соблюдении всех рекомендаций по определению оттенков цвета зуба, созданная реставрация не всегда соответствует цветовым особенностям зубного ряда пациента. Особенно сложным является выбор оттенков цвета депульпированных зубов. Ткани таких зубов имеют индивидуальные физико-оптические характеристики, зависящие от окрашивающих агентов, длительности существующего дисколорита, степени стираемости и других факторов, что отражается на их цветовых особенностях [2, 11]. Наиболее часто используемая в стоматологии стандартная шкала VITA вызывает затруднения при идентификации цвета депульпированных зубов, так как в ней самый насыщенный и темный оттенок С4 светлее и менее насыщенный, чем оттенки некоторых депульпированных зубов.

С учетом изложенного для совершенствования качества эстетических работ в стоматологии нами было принято решение дополнить существующую расцветку VITA новыми оттенками.

Цель исследования – разработать дополнительные оттенки к стандартной шкале VITA для определения цвета депульпированных зубов, характеризующихся высокой насыщенностью цвета и низким уровнем светлоты и оценить частоту встречаемости депульпированных зубов, не соответствующих цветовым эталонам стандартной шкалы.

Материал и методы

Для разработки дополнительных оттенков цвета высокой насыщенности и низкого уровня светлоты использовали компьютерное разложение цвета каждого образца расцветки стандартной шкалы VITA в цветовых режимах RGB и CMYK [4, 5].

RGB (R – Red, красный; G – Green, зеленый; B – Blue, синий) – цветовая модель, используемая как способ синтеза цвета для цветовоспроизведения. При режиме RGB цвет формируется при объединении лучей красного, зеленого и синего цветов. Составляющие каждого из цветов описываются градацией от 0 до 255, т.е. ярко-синий цвет – (0, 0, 255), красный – (255, 0, 0), ярко-фиолетовый – (255, 0, 255). Если интенсивность каждого из них достигает 100%, образуется белый цвет – (255, 255, 255), при отсутствии всех трех цветов получается черный цвет – (0, 0, 0).

Графические программы цветового режима RGB позволяют комбинировать красные, зеленые и синие цветовые составляющие в цифровом диапазоне от 0 до 255. Следовательно, для получения требуемого RGB-цвета возможно комбинировать 256 оттенков каждого из трех цветов или в совокупности 16,7 миллиона оттенков.

CMYK (C – Cyan, голубой; M – Magenta, пурпурный; Y – Yellow, желтый; K – Black, черный) – еще один из существующих цветовых режимов компьютерного воспроизведения цвета. Модель CMYK, по сравнению с цветовым режимом RGB, характеризуется меньшим количеством цветовых возможностей. Эту модель применяют в основном в полиграфии для цветной печати. Каждое из чисел, определяющее цвет в CMYK, представляет собой процент краски данного цвета, составляющей цветовую комбинацию, или размер точки растра, выводимой на фотонаборном аппарате на пленке данного цвета. Например, для получения темно-оранжевого цвета смешивают 30% голубой краски, 45% пурпурной, 80% желтой и 5% черной, что обозначают, как (30/45/80/5). Поскольку бумага и другие используемые для печати материалы являются поверхностями, отражающими свет, при использовании CMYK считают количество света, отраженного от той или иной поверхности.

При одновременном использовании моделей RGB и CMYK, если вычесть из белого три первичных цвета RGB (красный, зеленый и синий), можно получить три дополнительных цвета CMYK.

При работе с цветовыми режимами RGB и CMYK цвет определяется по формуле: $C = Rr' + Gg' + Bb'$, где C – цвет; R, G, B – координаты цвета; Rr' , Gg' , Bb' – цветовые составляющие [10, 12].

Для оценки частоты встречаемости депульпированных зубов, не соответствующих цветовым эталонам стандартной шкалы, в период 2014-2017 гг. на базе клиники ВГМУ нами были обследованы 190 пациентов с жалобами на изменение цвета депульпированных зубов фронтальной группы.

Результаты и обсуждение

Нами установлено, что определение цвета депульпированных зубов с использованием стандартной шкалы VITA в 47,4% случаев вызывает затруднение в связи с отсутствием в ней эталонов оттенков необходимой степени насыщенности и светлоты. При разработке дополнительных оттенков к шкале VITA учитывали, что в одной группе цветов (A, B, C или D) цветовой тон одинаков у всех образцов, а их отличие состоит в степени насыщенности и светлоты. Создавая новые оттенки, увеличивали насыщенность цвета и уменьшали степень светлоты самого интенсивно окрашенного в группе образца (эталон A4, B4, C4 и D4) на такое же количество единиц насыщенности цвета и светлоты, на какое этот оттенок отличался от предыдущего. Степень нарастания интенсивности цвета у всех образцов из одной цветовой группы была одинакова, от оттенков с минимальной насыщенностью и высокой степенью светлоты (A1, B1, C1 и D1), до самых интенсивно окрашенных (A6, B6, C6 и D6).

Для этих целей с помощью моделей цветовых режимов RGB и CMYK определяли соотношение базовых цветовых составляющих (описывающих любой цветовой оттенок) зуба и эталонов, проводили сравнение их между собой и осуществляли перевод в цифровые и буквенные обозначения шкалы расцветок VITA. В программе Adobe Photoshop C8 проводили дополнительную регистрацию параметров полученных в цветовых режимах RGB и CMYK оттенков цвета, что позволило внести коррективы и дополнить стандартную шкалу расцветок VITA новыми эталонами, идентичными по степени насыщенности и светлоты оттенкам цвета депульпированных зубов.

Так в группе A к основным цветовым оттенкам зубов A1, A2, A3, A3,5 A4 были добав-

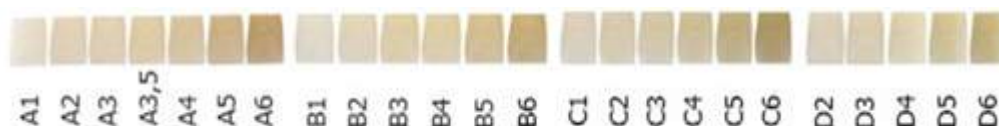


Рисунок 1 – Стандартная шкала VITA с дополнительными эталонами оттенков цветов.

лены оттенки A5 и A6. Группа В, с основными цветовыми оттенками зубов B1, B2, B3, B4, была дополнена оттенками B5 и B6. В группе С к основным цветовым оттенкам зубов C1, C2, C3, C4 были добавлены оттенки C5 и C6. В группе D к основным цветовым оттенкам зубов D2, D3, D4 были добавлены оттенки D5 и D6 (рис. 1).

В дополненной нами шкале VITA с раскладкой оттенков в цветовых режимах RGB и CMYK, в группе А для добавленного оттенка A5, согласно цветовому режиму RGB R=207, G=182, B=146, по цветовому режиму CMYK C=20, M=26, Y=45, K=0. Для добавленного оттенка A6 согласно цветовому режиму RGB R=202, G=178, B=135, по цветовому режиму CMYK C=22, M=27, Y=51, K=0.

В группе В для добавленного оттенка B5 по параметрам RGB R=213, G=192, B=146, по параметрам CMYK C=17, M=21, Y=48, K=0. Для добавленного оттенка B6 по параметрам RGB R=209, G=185, B=139, по параметрам CMYK C=19, M=24, Y=50, K=0.

В группе С для добавленного оттенка C5, согласно цветовому режиму RGB, R=192, G=175, B=137, по цветовому режиму CMYK C=26, M=27, Y=50, K=1. Для добавленного оттенка C6 по цветовому режиму RGB R=188, G=168, B=127, по цветовому режиму CMYK C=28, M=30, Y=55, K=1.

В группе D для добавленного оттенка D5 по параметрам RGB R=214, G=198, B=159, по параметрам CMYK C=17, M=18, Y=41, K=0. Для добавленного оттенка D6 по параметрам RGB R=208, G=188, B=146, по параметрам CMYK C=19, M=23, Y=46, K=0.

Дополнительные оттенки стандартной шкалы VITA легко воспроизводимы. Зная координаты цвета, любой стоматолог может распечатать цветовую шкалу на бумаге, изготовить из пластмассы или композита шаблоны. С помощью новых эталонов шкалы можно определить оттенки насыщенных по цвету и темных зубов, провести их регистрацию, оценить эффективность проведенного отбеливания или другого эстетического лечения.

С учетом применения новой шкалы, которая по интенсивности и светлоте превосходит существующие аналоги, было установлено, что из 194 депульпированных зубов стандартные цвета A3, A3,5 и A4 имели суммарно 27 зубов (13,92%), дополненный цвет A5 имели 15 зубов (7,73%), дополненный цвет A6 имели 9 зубов (4,64%), стандартные цвета B3-B4 присутствовали суммарно у 25 зубов (12,89%), дополненный цвет B5 был определен у 11 зубов (5,67%), дополненный цвет B6 - у 8 зубов (4,12%). С цветами C3-C4 зафиксировано 26 зубов (13,40%), с дополненным цветом C5 - 15 зубов (7,73%), дополненный цвет C6 имели 10 зубов (5,15%). Стандартные цвета D3- D4 отмечены у 24 зубов (12,37%), дополненный D5 - у 10 зубов (5,15%), дополненный D6 был определен у 14 зубов (7,22%). Таким образом, из 194 депульпированных зубов у 92 (47,4%) определение цвета было затруднено из-за отсутствия темных эталонов. Наиболее часто при анализе дисколоритов депульпированных зубов из 8 цветов, дополненных нами в шкале, встречались оттенки из групп A5 (7,73%), B4 (6,7%) C5 (7,73%), D6 (7,22%).

Увеличив мощность выборки бутстрепингом до 2000, провели серию тестов χ^2 для каждой группы цветов в новой и старой шкалах. По результатам pos-нос тестов m×n выявлено, что для оттенков группы Ar=0,004, группы Vr=0,014, группы Cr=0,028, группы Dr=0,078.

Таким образом, можно сделать статистически обоснованный вывод, что в группах А, В, С попадание наблюдений в дополнительные группы не является случайным.

Заключение

При идентификации оттенков депульпированных, измененных в цвете зубов, имеющих высокую насыщенность цвета и низкий уровень светлоты, регистрация их исходного цвета вызывает затруднения, поскольку в стандартной шкале VITA отсутствуют необходимые идентичные оттенки. Нами с использованием цветовых режимов RGB и CMYK было определено соот-

ношение базовых цветовых составляющих депульпированных зубов и эталонов, проведено их сравнение и осуществлен перевод в цифровые и буквенные обозначения стандартной шкалы расцветок VITA. С помощью программы Adobe Photoshop C8 была проведена дополнительная регистрация параметров, полученных в цветовых режимах RGB и CMYK оттенков цвета таких зубов, что позволило скорректировать стандартную шкалу расцветок VITA дополнительными эталонами оттенков цвета.

Применение разработанных нами дополнительных эталонов цвета, которые по интенсивности и светлоте превосходят существующие аналоги, дает возможность фиксировать оттенки измененных в цвете депульпированных зубов, что ранее выполнить было затруднительно из-за отсутствия подобных эталонов в стандартной шкале VITA, а также позволяет оценивать эффективность проведенного отбеливания или другого эстетического лечения.

Литература

1. Бурак, Ж. М. Некоторые особенности определения цвета зубов в работе стоматолога / Ж. М. Бурак // Фундаментальная наука в современной медицине 2014 : материалы сателл.-конф. молодых учёных. – Минск : БГМУ, 2014. – С. 23–29.

References

1. Burak ZhM. Some features of determination of color of teeth in work of the stomatologist. V: Fundamental'naiia nauka v sovremennoi meditsine 2014: materialy satell-konf molodykh uchenykh. Minsk, RB: BGMU; 2014. P. 23-9. (In Russ.)
2. Novak NV. Esthetic odontology: restoration of teeth with defects of firm tissues of a carious and not carious parentage. Minsk, RB: BelMAPO; 2011. 255 p. (In Russ.)
3. Abakarov SI, Abakarova DS. Optimum conditions and features of definition and creation of color in ceramic and ceramic-metal prostheses. Novoe v Stomatologii. 2001;(7):23-29. (In Russ.)
4. Lutskaia IK, Novak NV. The choice of shades of color in an esthetic odontology. Sovremen Stomatologiya. 2003;(4):21-7. (In Russ.)
5. Naumovich SA, Polonik IS, Krushinina TV. Introduction of the computer training program for training of students

2. Новак, Н. В. Эстетическая стоматология: восстановление зубов с дефектами твердых тканей кариозного и некариозного происхождения / Н. В. Новак. – Минск : БелМАПО, 2011. – 255 с.
3. Абакаров, С. И. Оптимальные условия и особенности определения и создания цвета в керамических и металлокерамических протезах / С. И. Абакаров, Д. С. Абакарова // Новое в стоматологии. – 2001. – № 7. – С. 23–29.
4. Луцкая, И. К. Выбор оттенков цвета в эстетической стоматологии / И. К. Луцкая, Н. В. Новак // Современ. стоматология. – 2003. – № 4. – С. 21–27.
5. Наумович, С. А. Внедрение компьютерной учебной программы для обучения студентов-стоматологов по определению цвета зубов / С. А. Наумович, И. С. Полоник, Т. В. Крушинина // Мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 141–144.
6. Луцкая, И. К. Основы эстетической стоматологии / И. К. Луцкая. – Минск : Выш. шк., 2005. – 332 с.
7. Салова, А. В. Особенности эстетической реставрации в стоматологии : практ. рук. / А. В. Салова, В. М. Рехачев. – Изд. 3-е, испр. и доп. – СПб. : Человек, 2008. – 160 с.
8. Луизов, А. В. Цвет и свет / А. В. Луизов. – Л. : Энергоатомиздат, 1989. – 256 с.
9. Луцкая, И. К. Форма и цвет – неотъемлемые составляющие эстетической функции зуба / И. К. Луцкая // Стоматол. журн. – 2008. – № 1. – С. 24–29.
10. Йойглер, Г. Учение о цвете / Г. Йойглер. – М. : Стройиздат, 1971. – 159 с.
11. Новак, Н. В. Влияние зубных отложений на восприятие цвета и формы зубов / Н. В. Новак // Современ. стоматология. – 2008. – № 4. – С. 39–43.
12. Пэдхем, Ч. Восприятие света и цвета / Ч. Пэдхем, Дж. Сондерс. – М. : Мир, 1978. – 256 с.

Поступила 05.09.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

- stomatologists by determination of color of teeth. Med Zhurn. 2013;(1):141-4. (In Russ.)
6. Lutskaia IK. Fundamentals of esthetic stomatology. Minsk, RB: Vysh shk; 2005. 332 p. (In Russ.)
7. Salova AV, Rekhachev VM. Features of esthetic restoration in an odontology: prakt ruk. Izd 3-e ispr i dop. Saint Petersburg, RF: Chelovek, 2008. 160 p. (In Russ.)
8. Luizov AV. Color and light. Leningrad, RF: Energoatomizdat; 1989. 256 p. (In Russ.)
9. Lutskaia IK. Form and color – the integral components of esthetic function of tooth. Stomatol Zhurn. 2008;(1):24-9. (In Russ.)
10. Yoygler G. The doctrine about color. Moscow, RF: Stroizdat; 1971. 159 p. (In Russ.)
11. Novak NV. Influence of tooth deposits on a perception of color and shape of teeth. Sovremen Stomatologiya. 2008;(4):39-43. (In Russ.)
12. Pedkhem Ch, Sonders Dzh. Perception of light and color. Moscow, RF: Mir; 1978. 256 p. (In Russ.)

Submitted 05.09.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

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

Байтус Н.А. – ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Novak N.V. – Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Restorative Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Baitus N.A. – lecturer of the Chair of Restorative Dentistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

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

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

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ СОВРЕМЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА АЗЕРБАЙДЖАНА

АГАЕВ Э.М., ГАДЖИБАЛАЕВ П.Ф.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей, г. Баку, Азербайджанская Республика

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 99-106.

THE MAIN TRENDS IN THE FORMATION OF THE MODERN PHARMACEUTICAL MARKET OF AZERBAIJAN

AGAYEV E.M., HAJIBALAYEV P.F.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Baku, Republic of Azerbaijan

Vestnik VGMU. 2017;16(6):99-106.

Резюме.

Исследование показало, что на территории Азербайджана импортные лекарственные средства (ЛС) составляют около 98,0%, численность генерических ЛС в 2,0 раза превосходит оригинальные, рецептурные ЛС преобладают над безрецептурными более чем в 2,5 раза. В настоящее время правовая база сферы оборота ЛС в Азербайджане подкреплена значительным количеством принятых законов и нормативных материалов. Регуляторным органом, занимающимся вопросами тарифов на ЛС, является Тарифный (ценовой) совет. Расчет надбавок для оптово-отпускных и розничных цен на ЛС производится по принципу референтных цен. Благодаря деятельности Тарифного совета была утверждена стоимость более чем на 250 жизненно необходимых и пользующихся повышенным спросом ЛС по 25 МНН. Регулирование цен на ЛС со стороны государства снизило затраты населения и государственного бюджета.

Ключевые слова: фармацевтическая индустрия, ассортимент лекарственных средств, организационная структура, правовая база, Тарифный совет, ценовая политика.

Abstract.

The study has shown that approximately 98,0% of medicines are imported to Azerbaijan, the number of generics is 2 times higher than that of the original medicines, prescription medicines prevail more than 2,5 times over the non-prescription ones. Currently, the legal base in the sphere of medicines turnover in Azerbaijan is backed up by a considerable number of laws and adopted regulatory documents. The regulatory body, dealing with the issues of pricing for medicines is the Tariff (price) Council. The calculation of surcharges for wholesale and retail prices for medicines is based on the principle of reference pricing. Thanks to the activities of the Tariff Council, the cost was approved for more than 250 vitally needed and highly saleable medicines according to 25 INN. This state price regulation has reduced the expenditures of the population and the state budget for medicines.

Key words: pharmaceutical industry, range of medicines, organization structure, legal base, Tariff Council, pricing policy.

Важной социально-экономической составляющей сферы здравоохранения является своевременное обеспечение лекарственными средствами (ЛС). Поэтому государство, заинтересованное в качественном здоровье своих граждан, не только совершенствует законодательную базу, регламентирующую процесс лекарственного обеспе-

чения, но и принимает непосредственное участие в организации инфраструктуры фармацевтического рынка. Основопологающей составляющей инфраструктуры фармацевтического рынка является потребитель, поведение которого зависит от ряда факторов, таких как уровень и структура заболеваемости, численность и половозрастной

состав населения, обеспеченность населения организациями здравоохранения, платежеспособность потребителя, развитость фармацевтического рынка и фармацевтической помощи и др. [1, 2].

Цель исследования – охарактеризовать основные тенденции формирования фармацевтического рынка в Азербайджане на основе анализа составляющих фармацевтического сектора, изучения элементов ценообразования на ЛС и особенностей регулирования сферы оборота ЛС.

Материал и методы

Материалом исследования послужил перечень стран-производителей, зарегистрировавших свою продукцию на территории Азербайджана; статистические данные о генерических, оригинальных, рецептурных и безрецептурных ЛС; субъекты регионального фармацевтического рынка, нормативно-правовая база фармацевтического сектора республики; нормативные акты, регулирующие деятельность Тарифного (ценового) совета Азербайджана; степень изменений стоимости лекарственной продукции в регионе.

Анализ проводился в период 2010-2016 гг., использовались методы расчета относительных величин, средней ошибки (m) и оценивалась достоверность различия (p) между полученными величинами [3].

Результаты и обсуждение

Основной особенностью современного фармацевтического рынка Азербайджана является слабая фарминдустрия. Однако намечены тенденции стимулирования этой важной сферы

производства.

Формирование и развитие фармацевтического рынка Азербайджана происходили в условиях разрыва многих экономических и хозяйственных связей. Многие предприятия по производству ЛС были закрыты, планово-распределительная система здравоохранения и лекарственного обеспечения разрушена. На тот момент в республике имелось 4 завода (завод эндокринных препаратов, по производству йода, инъекционных препаратов и медицинского спирта). В такой ситуации обеспечение населения ЛС осуществлялось за счет увеличения импорта ЛС и медицинских изделий. С целью уменьшения дефицита ЛС импорт стимулировали путем ослабления таможенного регулирования, что привело к укреплению позиций иностранных фармацевтических компаний на рынке и отсутствию развития национального производства. На сегодняшний день потребность в ЛС в Азербайджане удовлетворяется за счет импорта, т.е. для фармацевтического рынка характерна импортозависимость. Распределение стран-производителей, имеющих зарегистрированную лекарственную продукцию на территории Азербайджана, представлено на рисунке 1.

Как видно из представленного материала, крупным поставщиком ЛС на территорию Азербайджана выступают европейские страны (55% зарегистрированных ЛС), далее следуют Россия и Украина (соответственно 14% и 9% зарегистрированных ЛС). В целом, зависимость регионального фармацевтического рынка от импортных поставок лекарственных средств в стоимостном и объемном выражении составляет не менее 98,0% всей емкости фармацевтического рынка. Продук-



Рисунок 1 – Страны-производители, зарегистрировавшие ЛС на территории Азербайджана.

ция местных производителей составляет около 2%. Фармацевтическая индустриальная продукция в республике в настоящее время представлена следующими производителями: «Bakikimya-azsasanaye», «Biol» и «Azerfarm».

Кардинальные изменения ситуации ожидаются с 2020 г., когда в эксплуатацию планируется запустить фармацевтический завод, производство которого предполагает выпуск около 90 наименований высококачественных ЛС, соответствующих требованиям GMP.

В настоящее время анализ конъюнктуры фармацевтического рынка Азербайджана выявил преобладание в общем ассортименте генерических ЛС (рис. 2).

Как следует из представленного выше материала, в 2010 г. доля генерических ЛС составляла 64,6%, оригинальных – 35,4%, в 2016 г. изучаемые показатели соответственно составляли 63,8% и 36,2%. Сравнение удельных показателей генерических и оригинальных ЛС в региональном ассортименте выявило наличие между ними статистически значимых различий ($p \leq 0,5$) за исследуемый период. Однако значимой тенденции смещения соотношения оригинал-генерик в сторону генерических ЛС за данный период не отмечалось.

Необходимо отметить, что такое соотношение генериков и оригинальных ЛС является характерной особенностью не только фармацев-

тического рынка страны, но и рынков многих других стран. Это объясняется низкой потребительской привлекательностью оригинальных ЛС, обусловленной их высокой стоимостью, что сказывается на объемах их продаж [4].

Одним из параметров, характеризующих развитость регионального фармацевтического рынка, является соотношение ЛС рецептурного и безрецептурного отпуска. За исследуемый период 2010-2016 гг. на фармацевтическом рынке страны значимой тенденции увеличения доли безрецептурных ЛС на фоне уменьшения доли рецептурных не отмечалось. Соотношение рецептурных и безрецептурных ЛС, входящих в реестр ЛС Азербайджана, показано на рисунке 3.

Из данных, представленных на рисунке 3, следует, что наибольшее значение соотношения (в 3,0 раза больше) рецептурных ЛС к безрецептурным отмечалось в 2015 г. (соответственно рецептурные ЛС составляли 75,3%, безрецептурные – 24,7%). Наименьшее значение соотношения (в 2,2 раза больше) рецептурных к безрецептурным препаратам прослеживалось в 2011 г. (соответственно рецептурные ЛС составляли 68,3%, безрецептурные – 31,7%). За анализируемый период в среднем соотношение рецептурных и безрецептурных ЛС на фармацевтическом рынке страны в объемном выражении склонялось в сторону преобладания рецептурных ЛС более чем в 2,5 раза. Сравнение по годам представленных удельных

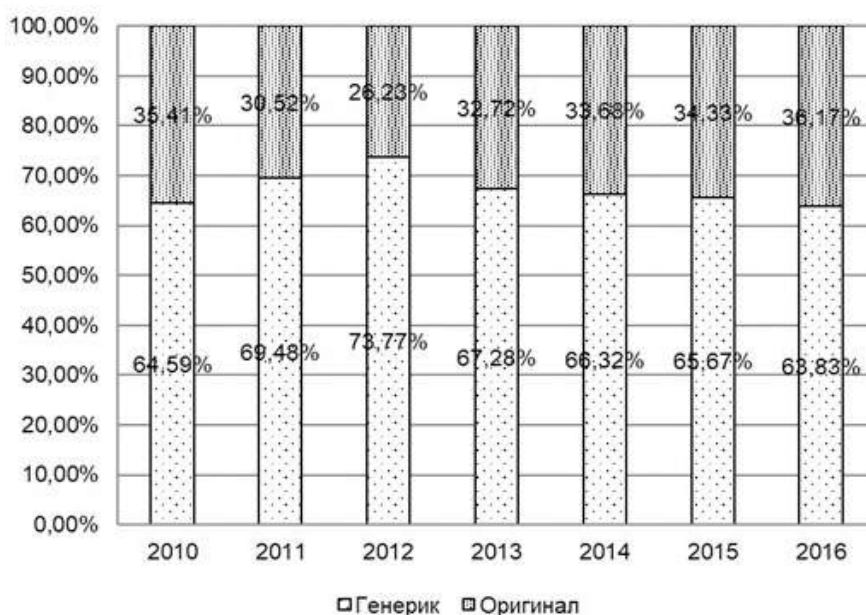


Рисунок 2 – Соотношение генерических и оригинальных лекарственных средств в региональном ассортименте (за период 2010-2016 гг.).

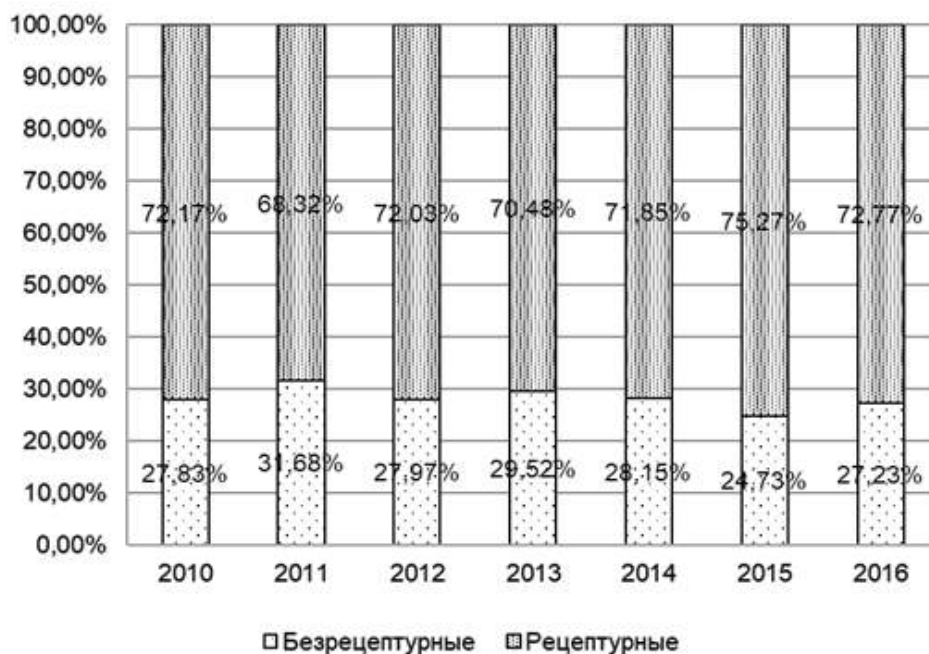


Рисунок 3 – Распределение рецептурных и безрецептурных лекарственных средств в региональном ассортименте (за период 2010-2016 гг.).

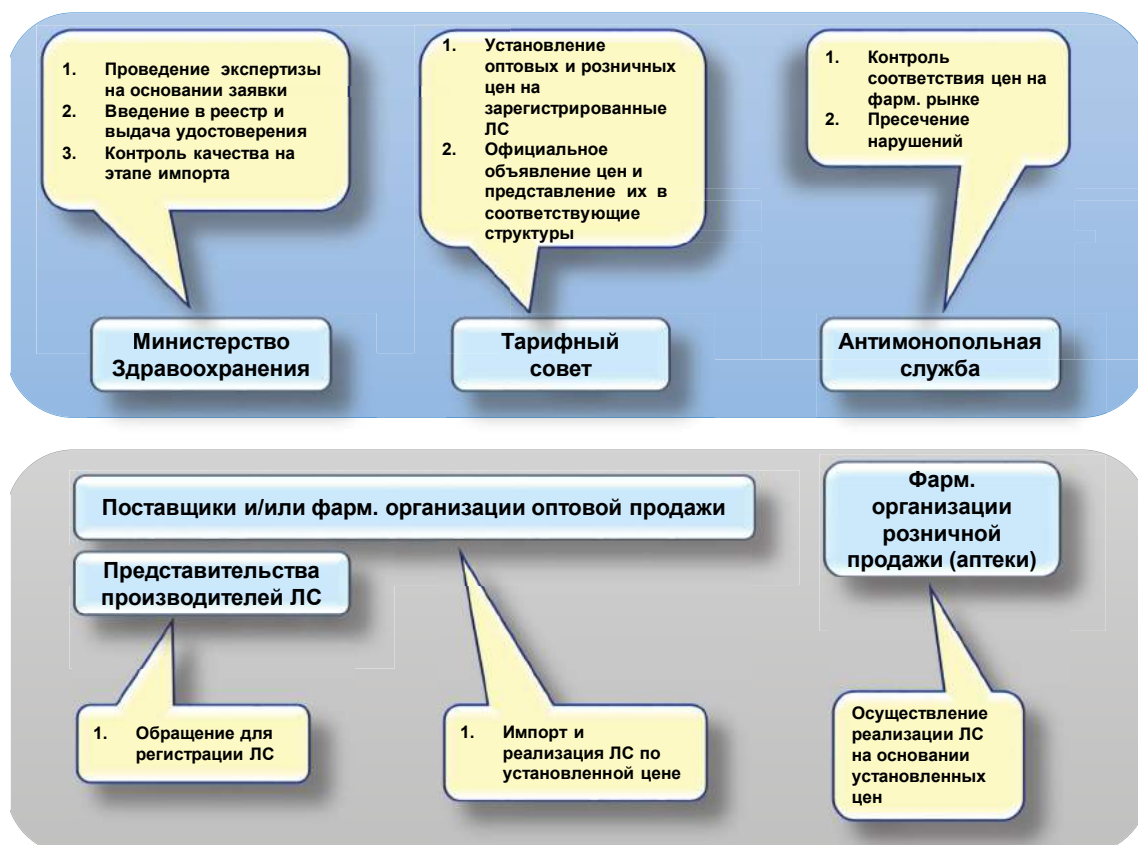


Рисунок 4 – Организационная структура регулирования оборота ЛС в Азербайджане.

показателей рецептурных и безрецептурных ЛС в региональном ассортименте выявило наличие между ними статистически значимых различий

($p \leq 0,5$).

В настоящее время краткая организационная структура регулирования оборота ЛС в Азерб-

байджане представлена на рисунке 4.

Большим преимуществом регулирования оборота ЛС является тот факт, что в Азербайджане нормативно-правовая деятельность фармацевтического сектора осуществляется согласно рекомендациям ВОЗ. Охватываются такие основные элементы фармацевтической отрасли как лицензирование производства, импорта, оптовой и розничной торговли ЛС; сертификация импорта ЛС; фармаконадзор; государственная регистрация ЛС; контроль качества, продвижения и рекламы ЛС и т.д. [5, 6].

Правовая база сферы оборота ЛС подкреплена принятыми государством законами «О лекарственных средствах», «Об антимонопольной деятельности», «О предпринимательской деятельности» и др. [7-10].

В фармацевтической практике широко используются «Правила государственной регистрации и ведение реестра лекарственных средств». Систематически обновляются информативные данные, касающиеся формирования списков жизненно важных, орфанных и отпускаемых льготным группам пациентов лекарственных средств, базы сертификации лекарственных препаратов и т.д. [11].

Регуляторным органом, решающим вопросы цен и тарифов в Азербайджане, является Тарифный (ценовой) совет, созданный по указу Президента от 26.12.2005 г., № 341. Деятельность совета регулируется «Положением о Тарифном (ценовом) совете Республики Азербайджан». За Тарифным советом также юридически закреплены функции регулирования цен на государствен-

ную регистрацию ЛС и осуществление мониторинга за ценами [12].

Принятые в республике законодательные акты, регулирующие цены на ЛС, прошедшие государственную регистрацию и осуществляющие контроль за назначенными ценами, способствуют формированию оптимальной ценовой политики на фармацевтическую продукцию в Азербайджане [13].

Формирование ценовой политики на ЛС в Азербайджане проводится на основе метода референтного ценообразования. За основу берут цены в таких странах, как Франция, Турция, Италия, Испания, Португалия, Греция, Польша, Венгрия, Болгария и Словения [14].

Расчет надбавок для оптово-отпускных и розничных цен на ЛС на основании референтных цен представлен в таблице 1.

Оптово-отпускная цена на ЛС без учета налога на добавленную стоимость рассчитывается согласно порядку, представленному в таблице (2-я колонка). Розничная цена рассчитывается в соответствии с порядком, указанным в 3-й колонке таблицы [15].

Регулирование стоимости оригинальных и генерических ЛС Тарифный совет производит посредством деклараций. С целью формирования цены при регистрации ЛС заявитель обязан подать документы в Тарифный совет. Единицей референтного ценообразования в республике определен доллар США. При изменении курса национальной валюты относительно доллара США более чем на 5% цены на ЛС пересматриваются Тарифным советом в экстренном порядке [16].

Таблица 1 – Расчет надбавок для оптово-отпускных и розничных цен на лекарственные средства на основании референтных цен

Референтная цена	Надбавка для оптовых фармацевтических компаний	Надбавка для аптек
До 5 манат (5 включительно)	20% от референтной цены	20% оптово-отпускной цены**
От 5 до 20 манат (20 включительно)	1 манат + 17% от размера референтной цены – 5 манат*	20% оптово-отпускной цены
От 20 до 50 манат (50 включительно)	3,55 маната + 13% от размера референтной цены – 20 манат	20% оптово-отпускной цены
От 50 до 100 манат (100 включительно)	7,45 маната + 7% от размера референтной цены – 50 манат	11,49 маната + 13% оптово-отпускной цены – 57,45 маната
Более 100 манат	10,95 маната + 3% от размера референтной цены – 100 манат	18,45 маната + 11% оптово-отпускной цены – 110,95 маната

Примечание: * – Например, если цена ЛС 7 манат, то размер референтной цены, исключая 5 манат, составляет 2 маната (7–5=2). Расчет в таком случае выглядит следующим образом: 1 манат + 17% · 2 маната; ** – Оптово-отпускная цена = референтная цена + надбавка для оптовых фармацевтических компаний.

Одобренные розничные цены с учетом налога на добавленную стоимость должны наноситься на упаковку ЛС. Если это невозможно, цена обозначается способом, установленным Министерством экономики Республики Азербайджан. Все фиксированные цены указываются на сайте Тарифного совета в открытом доступе.

В июле 2015 г. на совещании Тарифного совета была утверждена стоимость на более чем 250 жизненно необходимых и пользующихся повышенным спросом ЛС по 25 МНН (международное непатентованное название). Цены на указанные ЛС вступили в силу в начале сентября 2015 г. С этой даты вошедшие в решение Тарифного совета ЛС, имеющие эти МНН, невозможно реализовать при отсутствии утвержденных цен. Начиная с 1 сентября 2016 года реализация ЛС без утвержденной цены запрещена.

В конце декабря 2015 г. Тарифный совет пересмотрел цены на 3540 МНН ЛС. По состоянию на февраль 2016 г. были пересмотрены цены уже на 5651 ЛС, на данный момент стоимость утверждена на 10361 ЛС. Снижение стоимости на ЛС на начало 2017 г. представлено в таблице 2.

Как следует из представленных данных, цены были снижены на все ЛС. Снижение цены в 10 раз наблюдается для 1,6% ЛС, в 2 раза цена была снижена для 19,4% ЛС. Если в 2014 г. средняя цена одной ввозимой упаковки составляла 3 доллара США, то после регулирования цен стоимость упаковки составила 1,3 доллара США. В результате регулирования цен затраты населения и государственного бюджета на ЛС значительно снизились, что помогло сэкономить на импорте ЛС и привело к уменьшению оттока валюты за рубеж.

Таким образом, после регулирования цен на ЛС была обеспечена прозрачность регионального фармацевтического рынка, усилился контроль за расходами на ЛС со стороны общественности и государства. В результате установления

единой цены исчезла потребность в поиске ЛС с более низкой ценой, возросла информационная обеспеченность населения о стоимости ЛС, т.е. повысилась финансовая доступность лекарственной продукции и, главное, сохранилась социальная функция фармацевтического рынка.

Следовательно, в Азербайджане объемы импорта и дефицит некоторых ЛС обуславливают актуальность определения направлений повышения ценовой доступности качественной лекарственной помощи. В свою очередь, повышение ценовой доступности лекарственной помощи возможно только посредством совершенствования законодательно-нормативных актов оборота ЛС. Проведенное исследование демонстрирует активное участие государственных структур в регулировании методических основ сферы обращения и ценообразования на ЛС.

Заключение

1. Основными поставщиками ЛС на территорию Азербайджана являются европейские страны (55% зарегистрированных ЛС), Россия (14%) и Украина (9%). Продукция местных производителей («Bakikimya-əczasanaue», «Biol» и «Azerfarm») составляет около 2%.

2. В ассортименте ЛС за исследуемый период (2010-2016 гг.) численность генерических ЛС была почти в 2,0 раза выше оригинальных; в ассортименте преобладали рецептурные ЛС более чем в 2,5 раза.

3. Правовая база сферы оборота ЛС поддерживается принятыми законами «О лекарственных средствах», «О фармацевтической деятельности» и т.д. Регуляторным органом, решающим вопросы цен и тарифов в Азербайджане, является Тарифный (ценовой) совет.

4. Формирование ценовой политики на ЛС в Азербайджане проводится на основе референтного ценообразования. Основанием служат цены

Таблица 2 – Снижение цен на лекарственные средства (в долларовом эквиваленте)

Степень изменения цены	Количество ЛС	
	Абсолютное значение	Удельный вес в государственном реестре ЛС (%±m)
Цены снижены более чем в 10 раз	70	1,6±0,19
Цены снижены более чем в 5 раз	345	7,7±0,40
Цены снижены более чем в 4 раза	238	5,3±0,33
Цены снижены более чем в 3 раза	429	9,6±0,44
Цены снижены более чем в 2 раза	871	19,4±0,59

на ЛС во Франции, Турции, Италии, Испании, Португалии, Греции и т.д. Цены утверждаются на МНН.

5. В Азербайджане наметилось общее снижение цен для всех позиций лекарственного ассортимента. В результате регулирования цен затраты населения и государственного бюджета на ЛС значительно снизились.

Литература

1. Балашов, А. И. Новые тенденции в развитии мировой фармацевтической отрасли к концу первого десятилетия XXI века / А. И. Балашов // Изв. Рос. гос. пед. ун-та им. А. И. Герцена. – 2010. – № 124. – С. 106–115.
2. Основы маркетинга : пер. с англ. / Ф. Котлер [и др.] – 5-е европ. изд. – М. ; СПб. ; Киев : Вильямс, 2014. – 752 с.
3. Козлов, А. П. Медицинская статистика : учеб. пособие / А. П. Козлов, Н. Н. Попов. – Харьков : Изд-во ХНУ им. В. Н. Каразина, 2006. – 88 с.
4. Шабельский, В. С. Оригинальные лекарственные средства и дженерики: существует ли оптимальный баланс на фармацевтическом рынке? / В. С. Шабельский // Молодой ученый. – 2015. – № 8. – С. 684–689.
5. International trade drives biodiversity threats in developing nations / M. L. Lenzen [et al.] // Nature. – 2012 Jun. – Vol. 486. – P. 109–112.
6. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals. A new culture for the community pharmacist / E. Moen [et al.] // Pharm. World Sci. – 1998 Jun. – Vol. 20, N 3. – P. 107–112.
7. Dərman vasitələri haqqında [Elektron resurs] : Azərbaycan Respublikasının Qanunu. – Access rejimi: <http://www.e-qanun.az/framework/12128>. – Giriş tarixi: 09.11.2017.
8. «Dərman vasitələri haqqında» Azərbaycan Respublikası Qanununun tətbiq edilməsi barədə [Elektron resurs] : Azərbaycan Respublikası Prezidentinin. – Access rejimi: <http://www.e-qanun.az/framework/12741>. – Giriş tarixi: 09.11.2017.
9. Antiinhisar fəaliyyəti haqqında [Elektron resurs] : Azərbaycan Respublikasının Qanunu. – Access rejimi:

<http://www.e-qanun.az/framework/8249>. – Giriş tarixi: 09.11.2017.

10. Sahibkarlıq fəaliyyəti haqqında [Elektron resurs] : Azərbaycan Respublikasının Qanunu. – Access rejimi: <http://www.e-qanun.az/framework/7920>. – Giriş tarixi: 14.11.2017.
11. Об утверждении «Правил государственной регистрации лекарственных средств и ведения их реестра» [Электронный ресурс] : постановление Кабинета Министров Азербайджан. Респ., 13 июля 2007 г., № 108 // Законодательство стран СНГ : [база данных]. – Режим доступа: http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=69513. – Дата доступа: 14.11.2017.
12. Azərbaycan Respublikasının Tarif (qiymət) Şurası haqqında Əsasnamənin təsdiq edilməsi barədə [Elektron resurs] : Azərbaycan Respublikası Prezidentinin. – Access rejimi: www.e-qanun.az/framework/11239. – Giriş tarixi: 14.11.2017.
13. «Dövlət qeydiyyatına alınmış dərman vasitələrinin qiymətlərinin tənzimlənməsi və həmin qiymətlərə nəzarətin həyata keçirilməsi Qaydası»nın təsdiq edilməsi haqqında [Elektron resurs] : Azərbaycan Respublikası Nazirlər Kabinetinin Qərarı. – Access rejimi: <http://www.e-qanun.az/framework/30178>. – Giriş tarixi: 14.11.2017.
14. Тельнова, Е. А. Ценообразование - зарубежный опыт / Е. А. Тельнова // Фармакоэкономика. Современ. фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 14–24.
15. Бондарчук, И. Фиксированные цены на лекарственные средства. Опыт Азербайджана [Электронный ресурс] / И. Бондарчук // Аптека.ua online. – 2016. – 16 мая (№ 18). – Режим доступа: www.apтека.ua/article/370774. – Дата доступа: 14.11.2017.
16. Dövlət qeydiyyatına alınmış dərman vasitələrinin qiymətlərinin tənzimlənməsi barədə [Elektron resurs] : 16.02.2017 : Azərbaycan Respublikası Tarif (qiymət) Şurasının Katibliyi. – Access rejimi: <http://www.tariffcouncil.gov.az/documents/DVT.pdf>. – Giriş tarixi: 14.11.2017.

Поступила 20.07.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Balashov AI. New tendencies in development of world pharmaceutical branch to the extremity of the first decade of the 21st century. Izv Ros Gos Ped Un-ta im AI Gertsena. 2010;(124):106-15. (In Russ.)
2. Kotler F, Armstrong G, Vong V, Sonders D. Marketing bases: per s angl. 5-e evrop izd. Moscow; Saint Petersburg; Kiev: Vil'iams; 2014. 752 p. (In Russ.)
3. Kozlov AP, Popov NN. Medical statistics: ucheb posobie. Kharkiv: Izd-vo KhNU im VN Karazina; 2006. 88 p. (In Russ.)
4. Shabel'skiy VS. Original medicines and generics: whether there is an optimum balance in the pharmaceutical market? Molodoi Uchenyi. 2015;(8):684-9. (In Russ.)
5. Lenzen M, Moran D, Kanemoto K, Foran B, Lobefaro L, Geschke A. International trade drives biodiversity threats in developing nations. Nature. 2012 Jun;486:109-12. doi:10.1038/nature11145
6. Moen E, Toverud EL, Grund J, Brinchmann S. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals. A new culture for the community pharmacist. Pharm World Sci. 1998 Jun;20(3):107-12.
7. About medicines [Elektronnyi resurs]: Zakon Azerbaidzhanskoi Respubliki. Rezhim dostupa: <http://www.e-qanun.az/framework/12128>. Data dostupa: 09.11.2017. (In Azerb.)
8. About antimonopoly activity [Elektronnyi resurs]: Zakon Azerbaidzhanskoi Respubliki. Rezhim dostupa: <http://www.e-qanun.az/framework/8249>. Data dostupa: 09.11.2017. (In Azerb.)
9. About antimonopoly deyatelnsota [Jelektronnyj resurs]: Zakon Azerbajdzhanskoj Respubliki. Rezhim dostupa: <http://www.e-qanun.az/framework/8249>. Data dostupa:

- 09.11.2017. (In Azerb.)
10. About business activity [Elektronnyi resurs]: Zakon Azerbajdzhanskoi Respubliki. Rezhim dostupa: <http://www.e-qanun.az/framework/7920>. Data dostupa: 14.11.2017. (In Azerb.)
11. About a statement of «Rules of the state registration of medicines and maintaining their register» [Elektronnyi resurs]: postanovlenie Kabineta Ministrov Azerbajdzhan Resp, 13 iul'ia 2007 g, № 108. Zakonodatel'stvo stran SNG: [baza dannykh]. Rezhim dostupa: http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=69513. Data dostupa: 14.11.2017. (In Russ.)
12. About the adoption of the Provision on Council for tariffs (price) of the Azerbaijan Republic [Elektronnyi resurs]: Prezident Azerbajdzhanskoi Respubliki. Rezhim dostupa: www.e-qanun.az/framework/11239. Data dostupa: 14.11.2017. (In Azerb.)
13. About the adoption of the Provision on price control to the state medicines and control of these prices [Elektronnyi resurs]: Postanovlenie Kabineta Ministrov Azerbajdzhanskoi Respubliki. Rezhim dostupa: <http://www.e-qanun.az/framework/30178>. Data dostupa: 14.11.2017. (In Azerb.)
14. Telnova EA. Pricing - foreign experience. Farmakojekonomika Sovremen Farmakojekonomika Farmakojepidemiologija. 2009;2(4):14-24. (In Russ.)
15. Bondarchuk I. The fixed prices of medicines. Experience of Azerbaijan [Elektronnyi resurs]. Apteka.ua online. 2016;16 maja (№ 18). Rezhim dostupa: www.apteka.ua/article/370774. Data dostupa: 14.11.2017. (In Russ.)
16. About price control to the state drugs [Elektronnyi resurs]: 16.02.2017: Sekretariat Soveta po tarifam (cene) Azerbajdzhanskoi Respubliki. Rezhim dostupa: <http://www.tariffcouncil.gov.az/documents/DVT.pdf>. Data dostupa: 14.11.2017. (In Azerb.)

Submitted 20.07.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Агаев Э.М. – доктор философии по фармации, заместитель Министра здравоохранения Азербайджанской Республики, заведующий кафедрой фармации, Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г. Баку;

Гаджибалаев П.Ф. – магистр фармации, эксперт Центра аналитической экспертизы, аспирант кафедры фармации, Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г. Баку.

Information about authors:

AAgayev E.M. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Deputy Minister of Public Health of the Azerbaijan Republic, head of the Chair of Pharmacy, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev;

Hajibalayev P.F. – Master of Pharmaceutical Sciences, expert of the Center of Analytical Examination, postgraduate of the Chair of Pharmacy, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev.

Адрес для корреспонденции: Азербайджанская Республика, AZ1012, г. Баку, пр. Тбилиси, 3165, Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, кафедра фармации. E-mail: info@adhti.edu.az – Агаев Эльсвер Мамед оглы.

Correspondence address: Republic of Azerbaijan, AZ1012, Baku, 3165 Tbilisi ave., Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Chair of Pharmacy. E-mail: info@adhti.edu.az – Elsever M. Agayev.

КЛАССИЧЕСКИЙ ТИП СИНДРОМА ЭЛЕРСА-ДАНЛО У 56-ЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА

АДАСКЕВИЧ В.П., МОРОЗОВА О.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 107-113.

CLASSICAL TYPE OF EHLERS-DANLOS SYNDROME IN A 56-YEAR-OLD PATIENT

ADASKEVICH U.P., MAROZAVA A.U.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(6):107-113.

Резюме.

Синдром Элерса-Данло объединяет клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний соединительной ткани и характеризуется гипермобильностью суставов, повышенной эластичностью кожи и ранимостью тканей.

Представлена новая международная классификация синдрома Элерса-Данло с подробным указанием 13 типов заболевания, приведены главные и дополнительные критерии для установления диагноза.

Описан случай редкого наследственного заболевания соединительной ткани – синдрома Элерса-Данло классического типа у 56-летнего пациента мужского пола. Осмотр кожных покровов выявил наличие мягкой, «тестоподобной» на ощупь кожи, легко собираемой в складку и растягивающейся. В области лица (лоб, щеки), верхних и нижних конечностей – обилие широких атрофических рубцов, кожа в этих отделах истончена и имеет вид «папиросной бумаги». В области проксимального межфалангового сустава второго пальца левой кисти и обоих коленных суставов – длительно персистирующие гематомы и незначительный отек, при пальпации безболезненные.

Синдром Элерса-Данло – редкое наследственное заболевание, проявления которого могут затрагивать несколько органов и систем. От внимательного обследования пациента и своевременной постановки правильного диагноза в этом случае будет зависеть качество жизни и трудоспособность пациента.

Ключевые слова: синдром Элерса-Данло, классификация, диагностические критерии.

Abstract.

The Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is the name given to a clinically and genetically heterogeneous group of heritable connective tissue disorders characterized by joint hypermobility, skin hyperelasticity, and tissue fragility.

A new international classification of EDS is presented herein with a detailed description of 13 syndrome types and major and minor criteria suggested for the disease diagnosis.

A rare case of a heritable connective tissue disorder – a classical EDS type is described in a 56-year-old male patient. The examination of the patient's integument revealed a soft, doughy, highly stretchy character of the skin which could be easily folded. Abundant wide atrophic scars were observed on the face (forehead and cheeks), the upper and lower extremities. The skin in these areas was extremely thin and had a «cigarette paper» appearance. Persisting hematomas and insignificant edema, indolent on palpation, were seen in the area of proximal interphalangeal joint on the left hand second finger as well as in that of both knee joints.

The Ehlers-Danlos syndrome is a rare hereditary disease the manifestations of which can involve several organs and systems of the body. The patient's quality of life and working ability in this case will greatly depend on a careful medical examination and timely and correct diagnosis.

Key words: Ehlers-Danlos syndrome, classification, diagnostic criteria.

Под термином «синдром Элерса-Данло» (син. синдром Черногубова-Элерса-Данло, несовершенный десмогенез Русакова, Cutis hyperelastica) объединяют клинически и генетически гетерогенную группу наследственных заболеваний соединительной ткани, вызванных дефектами функций различных типов коллагена, коллаген-ассоциированных протеинов и энзимов, задействованных в преобразовании коллагена [1], которые характеризуются гипермобильностью суставов, повышенной эластичностью кожи и ранимостью тканей.

Первое частичное описание данного заболевания датируется 1657 г. (голландский хирург Job Janzoon van Meek'ren). Более подробное описание синдрома дал русский врач А.Н. Черногубов в 1891 году, когда на первом заседании Московского общества дерматологов и венерологов он представил двух пациентов с необычной хрупкостью и эластичностью кожи, повышенной подвижностью суставов и моллюсковидными подкожными псевдоопухолями в области коленных и локтевых суставов и предположил связь заболевания с недостаточностью соединительной ткани. Однако за границей был опубликован только реферат его работы. Синдром был назван в честь дерматологов Edvard Ehlers (Дания) и

Henri-Alexandre Danlos (Франция) которые, независимо друг от друга, описали его в 1901 и 1908 гг. соответственно [2].

Цель работы – описание случая редкого наследственного заболевания соединительной ткани – синдрома Элерса-Данло.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находился пациент Г., 56 лет, с жалобами на множественные рубцы на коже лица и конечностей, легко возникающие и длительно персистирующие гематомы, быструю утомляемость. Вышеуказанные жалобы беспокоят пациента на протяжении многих лет и значительно снижают качество жизни и трудоспособность. Со слов пациента, даже незначительные травмы приводят к нарушению кожных покровов с дальнейшим образованием широких и глубоких рубцов, при легких ушибах в быту и на работе возникают синяки, сохраняющиеся до нескольких недель или месяцев. Пациент отрицает наличие подобных симптомов у близких родственников. Сопутствующие заболевания: ИБС, инфаркт миокарда в 2011 и 2014 гг. (баллонная ангиопластика и стентирование в 2014 г.), атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий,



Рисунок 1 – Гиперэластичность кожи области плеча (А) и предплечья (Б) у пациента с классическим типом синдрома Элерса-Данло.

АГ II риск IV, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, варикозное расширение вен нижних конечностей, поверхностный гастродуоденит, катаральный проктосигмоидит, спленомегалия. На момент обращения состояние пациента удовлетворительное. Осмотр кожных покровов выявил наличие у пациента мягкой, «тестоподобной» на ощупь кожи, легко собираемой в складку и растягивающейся (рис. 1). В области лица (лоб, щёки), верхних и нижних конечностей – обилие широких атрофических рубцов (рис. 2), кожа в этих отделах истончена и имеет вид «папиросной бумаги». В области проксимального межфалангового сустава второго пальца левой кисти и обоих коленных суставов – длительно персистирующие гематомы (рис. 3А и 3Б) и незначительный отек, при пальпации безболезненные. При осмотре полости рта была выявлена гипоплазия уздечки языка (рис. 3В). Гипермобильности суставов выявлено не было.

На основании жалоб пациента, анамнеза заболевания и результатов осмотра - присутствие одного главного (повышенная растяжимость кожи и широкие атрофические рубцы) и трех дополнительных (склонность к появлению гематом, мягкая, тестоватая кожа, повышенная хрупкость кожи) критериев - был установлен клинический

диагноз: Синдром Элерса-Данло, классический тип.

Результаты и обсуждение

Описан и задокументирован случай синдрома Элерса-Данло у 56-летнего пациента мужского пола в практике врача-дерматовенеролога.

С конца 1960-х гг. предпринимались многочисленные попытки классифицировать разнообразные клинические проявления синдрома Элерса-Данло (СЭД), связанные с генетической гетерогенностью заболевания. Наиболее значимыми из них считаются: «Берлинская нозология», принятая в 1986 г. во время 7-го международного конгресса, посвященного генетике человека в Берлине (выделено 9 типов СЭД), и «Виллефраншские диагностические критерии», принятые в 1997 г. при содействии Ehlers-Danlos Support Group (UK) и Ehlers-Danlos National Foundation (USA) в Виллефранш-сюр-Мер (выделено 6 основных типов СЭД, предложено использовать систему больших и малых диагностических критериев при постановке клинического диагноза СЭД). До недавнего времени «Виллефраншские диагностические критерии» являлись стандартом и широко использовались как в практиче-



Рисунок 2 – Широкие атрофические рубцы области лица (А) и разгибательной поверхности левой нижней конечности (Б), тот же пациент.



Рисунок 3 – Персистирующие гематомы области проксимального межфалангового сустава второго пальца левой кисти (А) и левого коленного сустава (Б); гипоплазия уздечки языка (В), тот же пациент.

ской медицине, так и в научных исследованиях, посвященных СЭД, однако с момента их публикации стал известен целый спектр новых подтипов СЭД. Дальнейшим развитием молекулярной биологии и медицинской генетики (в т.ч. секвенирования нового поколения) была продиктована необходимость пересмотра существующей классификации [3].

На Первом международном совещании, посвященном СЭД (Гент, 2012 г.), был учрежден Международный консорциум по СЭД. Он включил в себя пять рабочих групп, состоящих из клиницистов, ученых и активных членов EDS Community разных стран, занимающихся пересмотром уже имеющейся информации по СЭД, а также разработкой новых направлений в исследованиях. Результатом работы Консорциума явилась Международная классификация СЭД 2017, представленная на Международном симпозиуме, посвященном СЭД в мае 2016 г. (Нью-Йорк) [3]. Она включает в себя 13 типов СЭД (табл. 1).

Классический тип СЭД представляет собой наследственное расстройство развития соединительной ткани, которое характеризуется повышенной растяжимостью кожи, плохим заживлением ран и гипермобильностью суставов. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Часто-

та встречаемости составляет 2-5:100 000 человек.

Сокращение количества коллагена V составляет центральное звено патогенеза классического типа СЭД. Коллаген V является фибриллярным коллагеном, находится в небольшом количестве во многих тканях организма и представляет собой минорный компонент тканей, содержащих коллаген I и II типов (кожа, роговица, кости, хрящи, межпозвоночные диски, плацента). Он выполняет регуляторную функцию в фибрилlogenезе (соединяется с коллагеном I при построении коллагеновых фибрилл) [5].

Более 90% пациентов с классическим типом СЭД (кСЭД) имеют гетерозиготную мутацию в одном из генов, кодирующих коллаген V (а именно в генах COL5A1 и COL5A2, кодирующих $\alpha 1$ -цепь коллагена V и $\alpha 2$ -цепь коллагена V соответственно). В редких случаях кСЭД-фенотипом могут ассоциироваться специфические мутации в генах, кодирующих коллаген I (COL1A1)[4].

Клинические проявления кСЭД и степень их выраженности у пациента могут варьировать в каждом индивидуальном случае, и постановка правильного диагноза может вызывать трудности у врача-клинициста первичного звена. В 2016 году в Нью-Йорке на Международном симпозиуме, посвященном СЭД, были пересмотрены диагностические критерии заболевания, которые

Таблица 1 – Международная классификация синдрома Элерса-Данло, 2017 г. [4]

Тип СЭД	Тип наследования	Ген, мутация которого обуславливает заболевание	Протеин, дефект которого вызван генной мутацией
1. Классический	Аутосомно-доминантный	COL5A1, COL5A2, COL1A1 (редко)	α 1-цепь коллагена V, α 2-цепь коллагена V, про- α 1-цепь коллагена I
2. Тип, подобный классическому	Аутосомно-рецессивный	TNXB	Тенасцин XB
3. Сердечно-клапанный	Аутосомно-рецессивный	COL1A2	Про- α 2-цепь коллагена I
4. Сосудистый	Аутосомно-доминантный	COL3A1, COL1A1 (редко)	α 1-цепь коллагена III, α 1-цепь коллагена I
5. Гипермобильный	Аутосомно-доминантный	Неизвестен	Неизвестен
6. Артрохалазия	Аутосомно-доминантный	COL1A1, COL1A2	α 1-цепь коллагена I, α 2-цепь коллагена I
7. Дерматоспараксис	Аутосомно-рецессивный	ADAMTS2	ADAMTS-2 (основная проколлаген I N-протеиназа)
8. Кифосколиотический	Аутосомно-рецессивный	PLOD1, FKBP14	Лизил гидроксилаза I, Пептидил-пролил цис-транс изомераза FKBP22
9. Синдром хрупкой роговицы	Аутосомно-рецессивный	ZNF469, PRDM5	Цинковые пальцы ZNF469, Фактор транскрипции PRDM5
10. Спондило-диспластический	Аутосомно-рецессивный	B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13	Галактозилтрансфераза I, Галактозилтрансфераза II, ZIP13
11. Мускуло-контрактурный	Аутосомно-рецессивный	CHST14, DSE	Карбогидрат сульфотрансфераза D4ST1, Дерматан сульфат эпимераза
12. Миопатический	Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный	COL12A1	α 1-цепь коллагена XII
13. Периодонтальный	Аутосомно-доминантный	C1R и C1S	Субъединицы C1r и C1s компонента C1 системы комплемента (классический путь)

включают два главных и девять дополнительных клинических признаков (табл. 2).

Кроме того, возможные проявления кСЭД могут затрагивать сердечно-сосудистую систему (аневризмы сосудов, хрупкость сосудов, пролапс митрального клапана), пищеварительную систему (гастроэзофагеальный рефлюкс, хронический запор, анальный пролапс), полость рта (фиброзный периодонтит, аномальная форма пульпы, петрификация пульпы, гипоплазия уздечки языка и нижней губы), глаза (истончение роговицы, птоз), нервную систему (мышечная гипотония, быстрая утомляемость, задержка моторного развития), репродуктивную систему (преждевре-

менный разрыв плодного пузыря, цервикальная недостаточность во время беременности).

Для постановки клинического диагноза кСЭД необходимо наличие двух больших диагностических критериев либо одного большого и трех из девяти малых диагностических критериев [5]. Для верификации диагноза (в т.ч. и для дифференцировки от других типов СЭД, имитирующих классический) рекомендовано молекулярно-генетическое тестирование: направленное ресеквенирование панели генов, содержащей COL5A1, COL5A2, COL1A1 и COL1A2, а также некоторые дополнительные методы [4].

Специфические методы лечения СЭД не

Таблица 2 – Диагностические критерии классического типа синдрома Элерса-Данло

Главные критерии (клинические признаки заболевания, имеющие наиболее высокую специфичность)	Дополнительные критерии (клинические признаки заболевания, имеющие относительно невысокую специфичность и играющие второстепенную роль при постановке диагноза)
<p>1. Повышенная растяжимость кожи (симптом определяется путем оттягивания кожи в разных участках и считается положительным, если длина складки превышает 1,5 см на дистальной части предплечья и тыльной стороне кисти, 3 см в области шеи, локтя и колена) и широкие атрофические рубцы (выраженность симптома может варьировать у разных пациентов).</p> <p>2. Генерализованная гипермобильность суставов (5 или > 5 по шкале Beighton, у пожилых пациентов также применяется опросник 5 PQ).</p>	<p>1. Склонность к появлению гематом (в т.ч. в нетипичных областях).</p> <p>2. Мягкая, тестоватая кожа (определяется путем пальпации).</p> <p>3. Повышенная хрупкость (ранимость) кожи.</p> <p>4. Моллюскоподобные псевдоопухоли (чаще обнаруживаются в зонах рубцов, на локтях);</p> <p>5. Подкожные жировые кальцификаты (твердые на ощупь, подвижные, могут быть определены рентгенологически).</p> <p>6. Грыжа (в т.ч. в анамнезе).</p> <p>7. Эпикантальные складки (более ярко выражены в детском возрасте).</p> <p>8. Осложнения, связанные с гипермобильностью суставов (растяжение связок, вывих/подвывих, болезненность, гибкое плоскостопие).</p> <p>9. Семейный анамнез (наличие заболевания у родственника первой линии, отвечающего клиническим критериям).</p>

разработаны, ведение пациентов представляет собой междисциплинарный подход с подключением различных специалистов в зависимости от этапа жизни пациента (трудоустройство, планирование семьи) и преобладающих симптомов заболевания. Пациентам с классическим типом СЭД рекомендовано избегать травм и занятий контактными видами спорта, при необходимости хирургического вмешательства следует учитывать хрупкость тканей, повышенный риск образования гематом и возникновения широких атрофических рубцов, и принимать дополнительные меры по их предотвращению. Для детей с мышечной гипотонией и задержкой моторного развития может быть рекомендована ЛФК с низкими и средними нагрузками, плавание.

Заключение

Синдром Элерса-Данло – редкое наследственное заболевание, проявления которого могут затрагивать несколько органов и систем. Благодаря достижениям молекулярной биологии и медицинской генетики была предложена новая

международная классификация, что позволило разработать главные и второстепенные диагностические критерии каждого из 13 типов заболевания. В данном контексте особенно важное значение приобретает тщательное медицинское обследование пациента, что необходимо для своевременной постановки диагноза, повышения качества жизни и трудоспособности пациента.

Литература

1. De Paepe, A. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces / A. De Paepe, F. Malfait // Clin. Genet. – 2010 Jul. – Vol. 82, N 1. – P. 1–11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x (2012).
2. Parapia, L. A. Ehlers-Danlos syndrome-a historical review / L. A. Parapia, C. Jackson // Br. J. Haematol. – 2008 Apr. – Vol. 141, N 1. – P. 32–35.
3. The international consortium on the Ehlers-Danlos syndromes / L. Bloom [et al.] // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2017 Mar. – Vol. 175, N 1. – P. 5–7.
4. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes / F. Malfait [et al.] // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2017 Mar. – Vol. 175, N 1. – P. 8–26.
5. Ehlers-Danlos syndrome, classical type / J. M. Bowen [et al.] // Am. J. Med. Genet. Part. C. Semin. Med. Genet. – 2017 Mar. – Vol. 175, N 1. – P. 27–39.

Поступила 26.10.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* 2012 Jul;82(1):1-11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x
2. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome-a historical review. *Br J Haematol.* 2008 Apr;141(1):32-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.06994.x
3. Bloom L, Byers P, Francomano C, Tinkle B, Malfait F. The international consortium on the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):5-7. doi: 10.1002/ajmg.c.31547
4. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552.
5. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavalley ME, Malfait F, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):27-39. doi: 10.1002/ajmg.c.31548

Submitted 26.10.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Морозова О.В. – клинический ординатор кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Information about authors:

Adaskevich U.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Marozava A.U. – resident of the Chair of Dermatovenereology, 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 дерматовенерологии. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru – Адаскевич Владимир Петрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru – Uladzimir P. Adaskevich.

ПРЕПОДАВАНИЕ УЧЕНИЯ О СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ

МЯДЕЛЕЦ О.Д.¹, ЛЕБЕДЕВА Е.И.¹, МЯДЕЛЕЦ Н.Я.²

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

²Витебский государственный медицинский колледж, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 114-124.

TEACHING OF STEM CELLS THEORY AT THE CHAIR OF HISTOLOGY, CYTOLOGY AND EMBRYOLOGY OF THE VITEBSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

MYADELETS O.D.¹, LEBEDEVA E.I.¹, MYADELETS N.Y.²

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

²Vitebsk State Medical College, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):114-124.

Резюме.

В статье обсуждается проблема преподавания учения о стволовых клетках организма. Проблема возникла в связи с тем, что за последнее время это учение обогатилось совершенно новыми и ошеломляющими данными о происхождении, строении, дифференцировке, трансдифференцировке, классификациях стволовых клеток (СК), их свойствах. Появились такие новые понятия и термины, как «ниши стволовых клеток», их «трансдифференцировка», «мобилизация» и «хоминг стволовых клеток» и др. Однако авторы учебников и учебных пособий пока с осторожностью относятся к тем новациям, посвященным стволовым клеткам, которые установлены, изучены и освещены в многочисленных научных изданиях и не спешат их освещать в учебной литературе. В связи с этим в настоящей статье изложены методические подходы к внедрению новых сведений о свойствах эмбриональных (ЭСК), фетальных (ФСК), «взрослых» региональных стволовых клеток (ВРСК) в учебный процесс кафедр гистологии, цитологии и эмбриологии, которым напрямую вменено в обязанность доносить до студентов сведения о такой разновидности клеток, как стволовые. Эти сведения достаточно успешно внедряются и будут внедряться в дальнейшем на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского государственного медицинского университета. В статье излагаются методические приемы, используемые сотрудниками кафедры по такому внедрению. Достаточно подробно освещены литературные сведения по вопросам, которые касаются свойств, строения, дифференцировки и трансдифференцировки, их ниш, регуляции этих клеток. Обсуждаются также возможности использования СК в клинической практике. Значительный объем статьи посвящен региональным стволовым клеткам взрослых индивидуумов, расположенным в различных тканях.

Ключевые слова: учение о стволовых клетках организма (СК), преподавание на кафедре гистологии.

Abstract.

The article discusses the problem of teaching the theory of stem cells of the body. The problem arose in connection with the fact that recently this teaching was enriched with completely new and stunning data on the origin, structure, differentiation, transdifferentiation, stem cell classifications, stem cell properties (SC) and their classification. Such new concepts and terms as «stem cell niches», their «transdifferentiation», «mobilization», «homing of stem cells», and some others appeared. However, the authors of textbooks and manuals are still cautious about the innovations devoted to stem cells which have been determined, studied and described in numerous scientific publications and do not hasten to include this information in educational literature. In this connection, the present article outlines methodological approaches to the introduction of new data on the properties of embryonic (ESC), fetal (FSC), «adult» regional stem cells (ARSC) in the educational process at the chairs of histology, cytology and embryology, which are directly imposed as a duty to inform the students about such a variety of cells as stem cells. This information is rather successfully introduced and will be

implemented in the future at the Chair of Histology, Cytology & Embryology of the Vitebsk State Medical University. The article also presents the methodological techniques used by the staff of the chair for such implementation. Literature data on the issues relating to differentiation and transdifferentiation, the structure and properties of SC and their niches, and the regulation of these cells are described in sufficient detail. The possibilities of using SC in clinical practice are also discussed. A significant part of the article is devoted to the regional stem cells located in different body tissues of adult individuals.

Key words: the study of the stem cells of the body (SC), teaching at the chair of histology.

Последние десятилетия характеризуются бурным развитием учения о стволовых клетках. Интерес к данной проблеме необычайно велик. Это подтверждается огромным количеством публикаций, которое с каждым годом неуклонно растет. Результаты многочисленных научных исследований ошеломляют, они буквально перечеркивают устоявшиеся представления о клетках, о структурно-функциональных свойствах и регенераторных потенциях тканей и органов организма человека и животных. Эти сведения получены благодаря крупным достижениям молекулярной и клеточной биологии, на основе которых разработаны совершенно новые подходы к изучению клеток, в том числе и стволовых клеток (СК). Появились современные методы выделения и длительного культивирования СК. Это позволило получить принципиально новые сведения о свойствах этих клеток. Особенно важным является то обстоятельство, что некоторые из этих открытий уже успешно внедрены или готовятся к внедрению в различные отрасли практической медицины и помогают спасать, продлевать и существенно улучшать качество диагностических и лечебных мероприятий и жизни людей. Однако вполне правомочно предполагать, что впереди человечество ожидают еще более поразительные открытия и изобретения – создание искусственных органов. Как справедливо отмечают Н.И. Мезен и соавт. [1], «последние достижения современной биологии и генной инженерии готовят мировую науку врачевания к величайшему прорыву в истории: посредством пересадки стволовых клеток излечивать тяжелейшие недуги».

В учении о стволовых клетках выдающуюся роль сыграл известный русский ученый, член-корреспондент АН России, начальник кафедры гистологии и эмбриологии Ленинградской военно-медицинской академии, профессор Максимов А.А. Он не только экспериментально обосновал основной постулат унитарной теории кроветворения, согласно которому все клетки крови об-

разуются из единой предшественницы в зависимости от конкретного микроокружения, но и описал морфологию и некоторые свойства гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), предположив, что она похожа на малый лимфоцит и назвав эту клетку мезенхимной. Им же были определены дальнейшие этапы дифференцировки этой клетки: мезенхимная стволовая клетка > большой лимфоцит > малый лимфоцит > полибласт.

Принципиально важным выводом для развития унитарной теории кроветворения, сделанным А.А. Максимовым, явилось выделение четырех классов кроветворных клеток: 1) клетки с неограниченной потенцией к дифференцировке; 2) клетки с частично ограниченной потенцией развития; 3) клетки со строго ограниченной потенцией дифференцировки; 4) полностью дифференцированные клетки, завершающие суицидальный путь развития. Это разделение достаточно точно соответствует классам современной схемы кроветворения, установленным на основе сверхточных современных доказательных методов исследования [2].

Однако несмотря на выдающиеся достижения в развитии учения о стволовых клетках и клеточных технологий, в отечественной учебной литературе по цитологии, гистологии и эмбриологии практически отсутствуют сведения, в которых я излагались бы эти достижения. Они отсутствуют, например, в таких фундаментальных российских изданиях учебной литературы последних лет, как «Гистология, цитология и эмбриология» (авторский коллектив под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной, Е.Ф. Котовского, 2012, 2016 [3]), «Гистология, цитология и эмбриология» (авторы – С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров [4]). Однако следует отметить как положительный факт, что в прекрасном переводном учебном пособии «Гистология. Учебное пособие. Атлас» (авторы – Л.К. Жункейра, Ж. Карнейро, 2009 [5]) на стр. 280 в главе 13 «Кроветворение» имеется хотя и небольшой, но важный подраздел «Медицинское

значение», который называется «Костный мозг как источник стволовых клеток для других тканей». В этом подразделе указывается буквально следующее: «...красный костный мозг обладает огромным потенциалом дифференцировки и содержит стволовые клетки, которые могут дифференцироваться в любые другие клетки организма. Поэтому если у человека выделить костномозговые стволовые клетки, а затем культивировать их в специальной среде, позволяющей этим клеткам дифференцироваться в направлении определенного клеточного типа организма, то эти клетки можно использовать для замещения ими клеток, количество которых у того же индивидуума существенно уменьшилось в результате массивной гибели». В этой же книге на стр. 545 к описанному выше подразделу приводится также примечание редактора, профессора, академика РАЕН В.Л. Быкова, в котором он упоминает, что такое свойство гемопоэтических стволовых клеток называется пластичностью. Это свойство является одним из наиболее интересных и важных фактов, изученных в последние годы в области гематологии.

Разумеется, учебная литература отличалась и до сих пор отличается в определенной степени консервативностью, которую можно оправдать: новые научные данные должны быть тщательно и многократно проверены и подтверждены, прежде чем быть включенными в учебную литературу. Однако они до сравнительно недавнего времени отсутствовали и в литературе, которую никак не отнесешь к учебной. Имеются в виду Международные цитологическая, гистологическая и эмбриологическая номенклатуры. Лишь в последних их изданиях стали появляться термины, относящиеся к стволовым клеткам. Так, в издании «Terminologia Histologica» (2009) [6], содержащем международные термины по цитологии и гистологии, уже появились такие термины, как «клетка-основатель», «престволовая клетка», «стволовая клетка», «прогениторная клетка», «эмбриональная стволовая клетка, ЭСК», «ЭСК, возникающая спонтанно *in vivo*, или истинная стволовая клетка», «искусственная индуцированная клетка», «стволовая клетка плода», «стволовая клетка новорожденного», «стволовая клетка взрослого». Приведены также названия отдельных региональных стволовых клеток (корнеальная стволовая клетка роговицы глаза, эндотелиальная стволовая клетка, эпидермальная стволовая клетка) и др.

В издании «Terminologia Embryologica», содержащем международные термины по эмбриологии (2014) [7], также приведено несколько терминов, относящихся к стволовым клеткам различного уровня.

В настоящей и последующих статьях излагаются сведения о возможностях использования достижений в изучении стволовых клеток организма человека в учебном процессе на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии и, в частности, об использовании их в учебной работе кафедры Витебского государственного ордена Дружбы медицинского университета.

В лекционном курсе и на лабораторных занятиях кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского государственного ордена Дружбы медицинского университета вопросы, посвященные стволовым клеткам, поднимаются неоднократно. В весеннем семестре им посвящена отдельная лекция, которая так и называется: «Основы учения о стволовых клетках». Кроме того, в лекциях по отдельным тканям и органам также рассматриваются вопросы наличия и локализации в этих тканях и органах стволовых клеток, даются сведения об их свойствах, значении в регенераторном процессе ткани или органа. Таким образом, формируется определенная система последовательного циклового изложения новых положений учения о стволовых клетках в курсе гистологии, цитологии и эмбриологии. Далее основные принципы этой системы будут рассмотрены более подробно и с привлечением результатов современных научных исследований по данному вопросу.

В лекции по цитологии «Основы учения о стволовых клетках», которая является вводной лекцией этого своеобразного лекционного цикла, освещаются следующие вопросы.

1. Введение. Значение учения о стволовых клетках для современной медицины.
2. Роль А.А. Максимова в создании основ учения о стволовых клетках.
3. Свойства стволовых клеток.
4. Классификации стволовых клеток.
5. Понятие о пластичности стволовых клеток и их трансдифференцировке.
6. Ниши стволовых клеток.
7. Регуляция дифференцировки и трансдифференцировки стволовых клеток. Перепрограммирование стволовых клеток. Использование их в клинике.
8. Региональные стволовые клетки взрос-

лого человека.

Во введении на лекции студентам сообщаются некоторые общие данные о стволовых клетках, о том, что текущее тысячелетие характеризуется бурным развитием учения о стволовых клетках. При этом указывается, что многие разработки уже стали достаточно широко использоваться в практической медицине: развитие регенеративной медицины, создание банков стволовых клеток, трансплантация стволовых клеток с лечебной и диагностической целью, использование их при изучении механизмов действия лекарственных препаратов, токсичности этих препаратов и др. В частности, репаративная медицина предусматривает восстановление нарушенных функций органа или всего организма путем стимуляции внутренних возможностей организма с использованием клеточных технологий и стволовых клеток. С помощью этих технологий в будущем будет возможным создать универсальные донорские культуры стволовых клеток. Поскольку из клеток этих культур будут удалены гены, отвечающие за совместимость тканей, такие культуры можно будет трансплантировать любому пациенту. В настоящее время регенеративная медицина стала самостоятельной интенсивно развивающейся врачебной дисциплиной. В рамках этой дисциплины сделаны достаточно крупные достижения и открытия: лечение болезней печени с помощью мезенхимальных стволовых клеток, создание искусственной кожи для лечения распространенных ожогов, лечение сахарного диабета, заболеваний сердца и др. Многие разработки регенеративной медицины ждут своего клинического применения. Большое значение для технологии стволовых клеток является создание их банка. Его задачами является заготовка пуповинной крови, выделение СК, исследование их и подготовка к хранению, а затем длительное хранение в условиях глубокого замораживания в жидком азоте при -196°C . Как считают Н.И. Мезен и соавт. [1], стволовые клетки пуповинной крови и современные клеточные технологии «...являются естественной формой биологического медицинского страхования жизни и здоровья человека и членов его семьи». Многие новые научные данные о стволовых клетках позволяют более успешно осуществлять гемотрансфузионные методы лечения пациентов.

Далее студентам сообщаются некоторые факты из жизни А.А. Максимова, профессора, члена-корреспондента академии наук России, на-

чальника кафедры гистологии и эмбриологии военно-медицинской академии, основоположника унитарной теории кроветворения. К сожалению, в учебной литературе содержатся лишь скудные сведения об этом удивительном человеке и ученом. Они изложены в специальной статье [2], к которой студенты отсылаются.

В основной части лекции обязательно упоминается о том, что все клетки организма подразделяются на две категории: дифференцированные и недифференцированные, или стволовые клетки, т.е. клетки, способные к размножению и в последующем превращению в дифференцированные клетки, причем эта способность может реализоваться в нескольких направлениях. По сравнению с дифференцированными клетками, число которых огромно, стволовые клетки относительно немногочисленны. Так, число гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге составляет примерно 1:10 000-15 000, тогда как в периферической крови – всего 1:100000 клеток. Говорится о том, что ранее считалось, что дифференцированные клетки не могут возвратиться в свое недифференцированное состояние, за исключением Т- и В- лимфоцитов во время бласттрансформации при иммунном ответе на антиген. Однако новые научные результаты свидетельствуют о возможности так называемой трансдифференцировки, которая по сути своей является клеточной дедифференцировкой.

Классификации стволовых клеток

Далее приводятся основные классификации СК.

А. Вейгерс и И. Вейсман (2004) предложили классифицировать все СК по способности формировать клеточные линии на тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные, олигопотентные и унипотентные. К тотипотентным СК относятся клетки, способные дифференцироваться во все клетки организма и в клетки внезародышевого органа плаценты. Эти клетки можно получить только из зародыша на стадии морулы, или бластоцисты. Плюрипотентные клетки при своей дивергентной дифференцировке способны давать все клетки тела зародыша и плода, а также части провизорных органов. К ним относятся клетки эмбриобласта, а в последующем эпибласта. Мультипотентные стволовые клетки дают начало группе клеточных линий. У олигопотентных клеток число этих линий более ограничено,

чем у мультипотентных СК, а унипотентные СК дифференцируются только в одну разновидность клеток.

Согласно классификации, предложенной М.С. Рао (2004), выделяют следующие разновидности СК: эмбриональные, фетальные, СК взрослых индивидуумов и СК, специфические для разных тканей. Упрощенным, но наиболее часто употребляемым вариантом этой классификации является разделение СК на эмбриональные, зародышевые и соматические [8].

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК)

ЭСК подразделяются на 1) тотипотентные, получаемые на стадии морулы, или бластоцисты, до имплантации. Они могут превращаться во все клетки тела зародыша и провизорных органов; 2) клетки эмбриональных карцином; 3) первичные половые клетки зародыша. В отношении дифференцировочных потенций эмбриональных стволовых клеток существуют разногласия. В одних литературных источниках указывается, что они являются плюрипотентными [8, 9], а в других – что эти клетки следует считать тотипотентными, поскольку они способны формировать не только все ткани зародыша, но и ткани внезародышевых органов [10, 11]. Эти клетки получают из эмбриобласта (внутренней клеточной массы бластоцисты). Они длительное время сохраняют пролиферативный потенциал и способность при определенных условиях поддерживать свое недифференцированное состояние. Этим условием является помещение их на так называемый фидерный слой клеток (англ. feed – кормление). Данный слой необходим для обогащения среды, удаления продуктов метаболизма и, главное, для продукции факторов роста. Таким слоем являются первичные эмбриональные фибробласты, которые продуцируют фактор роста фибробластов. Важным свойством эмбриональных стволовых клеток является отсутствие у них антигенов гистосовместимости, т.е. они не вызывают реакции отторжения. Эмбриональные стволовые клетки имеют характерное строение: узкий ободок цитоплазмы с небольшим количеством органелл, крупное светлое ядро, содержащее преимущественно эухроматин и несколько ядрышек. Соответственно этому для клеток характерно высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. ЭСК обладают высокой активностью фермента щелочной фосфатазы, которая свидетельствует о тотипотентности этих клеток. Одновременно с этим у клеток высокая активность фермента теломеразы,

которая, как известно, удлинняет теломеры хромосом или препятствует их укорочению и тем самым продлевает клетке жизнь.

Фетальные стволовые клетки (ФСК)

Фетальные клетки получают от плода человека во время естественного или искусственного аборта. Обычно это соответствует сроку беременности от 6 до 12 нед. Эти клетки являются уже частично детерминированными, соматическими (тканеспецифическими), прошедшими первичную дифференцировку. Изучены три вида фетальных стволовых клеток: нейрональные стволовые клетки, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественницы, вырабатывающие инсулин. Использование ФСК для трансплантации проблематично по различным причинам, в том числе и религиозного характера, эти проблемные вопросы пока еще находятся на стадии разработок и требуют осторожности из-за возможного вирусного инфицирования реципиента.

Региональные (взрослые) стволовые клетки, РСК (лат. regionalis — областной) — мультипотентные соматические клетки взрослого организма, способные к дифференцировке в зрелые клетки своего органа и трансдифференцировке. РСК сохраняют многие свойства эмбриональных стволовых клеток и содержат эмбриональные белковые маркеры. Они составляют небольшую часть клеток различных органов, причем их количество резко уменьшается с возрастом. РСК располагаются в определенных тканях и органах в постнатальный период (по некоторым данным, в разряд РСК следует включать и РСК пренатальных органов). Описаны гемопоэтические, эпидермальные, мезенхимальные, нейрональные и печеночные стволовые клетки. Например, стволовые клетки нервной ткани обнаруживаются в головном мозге, способны дифференцироваться в нейроны, астроциты, олигодендроциты. Они могут быть мульти- или полипотентными. Возможно, часть ЭСК остается в некоторых тканях организма. Основные источники получения стволовых клеток для регенераторной медицины: эмбрион на разных стадиях (этические проблемы), пуповинная кровь, костный мозг, жировая ткань.

Свойства стволовых клеток

Далее раскрываются основные свойства стволовых клеток. В основном в литературе называются следующие основные свойства стволо-

вых клеток [8].

1. Способность к митотическому делению. Хотя сами СК делятся достаточно редко, у их потомков пролиферативная активность существенно возрастает. Кроме того, в митотический цикл могут вовлекаться и сами СК, например, ГСК костного мозга начинают делиться при существенных кровопотерях, а стволовые клетки эпидермиса кожи – при значительных его повреждениях.

Деление стволовых клеток может протекать в трех вариантах.

1) симметричный стволовой митоз. При нем в результате деления материнской стволовой клетки образуются две дочерние стволовые клетки крови. При симметричном митозе, как считается, создаются условия для защиты генома стволовых клеток, поскольку вновь синтезированная ДНК передается сразу в две стволовые клетки. Это может защищать СК от ошибок репликации и опухолевого перерождения.

2) симметричный дифференцирующий (квантальный) митоз, при котором из материнской стволовой клетки образуются две полустволовые клетки. Таким образом, в ходе этой разновидности митоза одновременно совершаются и дифференцировочные процессы.

3) Ассиметричный митоз. В этом случае одна из дочерних клеток остается стволовой, а вторая превращается в транзиторную (полустволовую и затем дифференцирующуюся).

Очевидно, эти три разновидности митоза могут сочетаться в различных пропорциях в зависимости от конкретных потребностей организма. Ассиметричный митоз, как установлено, играет важную роль в поддержании стволовыми клетками численности собственной популяции в условиях нормы. Так, если бы в условиях нормы СК делились симметричным митозом, то число недифференцированных и способных к делению клеток возросло бы. Это привело бы к неуправляемой пролиферации, нарушению архитектоники ткани и возникновению ракового процесса [9]. Установлена отчетливая прямая зависимость между нарушением ассиметричного деления и частотой развития опухолевых процессов.

Для реализации ассиметричного митоза необходимы определенные условия. Во-первых, материнская стволовая клетка, которой предстоит ассиметричное деление, должна подвергнуться поляризации, т.е. должны сформироваться два различных по строению полюса. В эпителиях та-

кие полюсы (называемые базальным и апикальным) формируются в результате адгезии СК к базальной мембране. Во-вторых, веретено деления должно расположиться вдоль оси поляризации клетки. В-третьих, образовавшиеся дочерние клетки должны содержать разные детерминанты, определяющие их дальнейшую судьбу.

2. Поддержание численности собственной популяции СК без притока клеток извне (иммортальность, т.е. бессмертие) осуществляется не только за счет митотических делений самой СК и ее ближайших потомков, но и за счет оттока клеток в процессе терминальной дифференцировки. Это регулируется также путем апоптоза части СК, особенно тех, которые накопили в геноме выше критического уровня мутаций. В таком случае срабатывает механизм экстренной защиты генома с помощью продукта гена p53, белка с аналогичным названием. Этот ген часто называют сторожевым псом здорового генома. Он выводит СК из митотического цикла в состояния покоя G0, где происходит ликвидация мутационных изменений, «ремонт» генома. При этом клетка может вновь возвращаться в митотический цикл и делиться.

При наличии мутаций, которые невозможно исправить, белок P53 направляет клетку на апоптоз. Апоптозу подвержены стволовые клетки, в которых отсутствует экспрессия гена Bcl-2, гена «бессмертия». Это происходит, например, со стволовыми клетками тонкой кишки (бескаемчатыми энтероцитами), в которой благодаря постоянному контролю за состоянием генома опухолевые процессы редки. В то же время в СК эпителия желудка (шеечные мукоциты) в связи с постоянной экспрессией гена бессмертия Bcl-2 геном не подлежит «ремонту», и эти СК устойчивы к апоптозу. При этом раковые процессы, развивающиеся из покровного эпителия желудка, достаточно часты.

3. Способность к дифференцировке и трансдифференцировке. Дифференцировка клеток – это процесс реализации ими заложенной в генетической программе развития с формированием специализированных клеток, способных к выполнению специфических функций. При дифференцировке клетки изменяются не только ее размеры, форма, внутренняя структура, но и функции, обеспечиваемые этими структурными перестройками, а также метаболизм. Способность стволовых клеток к дифференцировке в учебной и научной литературе обсуждается уже

достаточно давно. Что касается трансдифференцировки, то впервые о ней заговорили в конце XX века (1998 г.). Тогда было установлено, что гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) могут дифференцироваться в поперечнополосатые скелетные мышечные волокна. Эти сенсационные данные послужили началом взрывообразного бурного исследования такой пластичности СК. Такое свойство этих клеток так и называется – «пластичность стволовых клеток». Количество работ, в которых после первого упоминания об этом явлении в литературе сообщалось о пластичности СК, нарастало лавинообразно. В них утверждалось, что стволовая кроветворная клетка (СКК) может дифференцироваться практически в любые тканевые клетки, в том числе в нервные, сердечные мышечные (кардиомиоциты), гепатоциты, эпидермис, эпителий легких и кишечника, почек, сосуды, клетки поджелудочной железы (как инсулин продуцирующие В-инсулоциты, так и все остальные типы панкреатических клеток) и др.

Таким образом, трансдифференцировка (лат. trans - сквозь, через и differentia - различие) – превращение взрослой региональной стволовой клетки в клетки или ткани другого вида или типа, иными словами, переход клетки или ткани от одного дифференцированного состояния к другому.

4. Аутосинтетический тип обмена веществ. Для стволовых клеток крови, как и для всех камбиальных клеток, характерен аутосинтетический тип обмена веществ, т.е. они ничего не продуцируют для нужд организма, и все синтезируемые ими вещества используют на собственные нужды, связанные с процессами воспроизводства и дифференцировки.

5. Достаточно выраженная устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды. Стволовые клетки по сравнению с более дифференцированными клетками обладают более высокой устойчивостью к действию неблагоприятных и повреждающих факторов. Эта устойчивость объясняется несколькими факторами. Во-первых, у них хроматин находится в более конденсированном состоянии, чем у их пролиферирующих потомков. Во-вторых, СК обычно защищены от действия вредных факторов местоположением. Так, ГСК находятся в полостях плоских костей (крыло подвздошной кости, позвонки, грудина), эпидермальные СК находятся на вершинах гребешков, т.е. погружены в соединительную ткань сосочков дермы, а СК кишки

залегает на дне крипт. Важным для СК обстоятельством является хорошее кровоснабжение этих участков тканей.

6. Особая локализация в тканях и органах. СК находятся в так называемых «нишах» – участках органов, в которых для них создается специфическое микроокружение. Термин «ниша» ввел Р. Скофилд (1978), который понимал под нишей участок органа, в котором создается микроокружение для стволовых клеток. В настоящее время в состав ниши включают следующие компоненты: 1) микрососудистый элемент; 2) нервный компонент 3) клетки микроокружения. Это могут быть соединительнотканые клетки, но также и клетки иного происхождения; 4) внеклеточный матрикс, в котором находятся регуляторные молекулы, определяющие развитие СК, так называемая «молекулярная среда» по В.В. Терских и соавт. (2009). Как указывают эти авторы, взаимодействие с внеклеточным матриксом является для стволовых клеток источником различных сигналов, причем не только позиционных, но и регуляторных, направленных на экспрессию генов стволовых клеток, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку СК.

Внеклеточный матрикс может иметь разное строение и различный состав. Так, в рыхлой соединительной ткани, хрящевой, костной, белой жировой и других тканях внеклеточный матрикс состоит из основного вещества и волокон (коллагеновых, эластических и ретикулярных). Предполагается, что участки внеклеточного матрикса, непосредственно контактирующие со стволовыми клетками и являющиеся для них частью ниши, отличаются от других его участков, не имеющих к этим нишам никакого отношения. Так, В.В. Терских и соавт. (2009) приводят данные G. Cotsarelis e.a. (1989) о нише стволовых клеток роговицы глаза, которая локализуется в области лимба. Эпителий лимба, содержащий СК роговицы глаза, располагается на рыхлой соединительной ткани, которая очень хорошо васкуляризована. Эпителиоциты при этом содержат гранулы меланина, который, как известно, защищает клетки от действия ультрафиолетовых лучей, рентгеновского, лазерного излучения, а также от действия свободных радикалов. В то же время остальная масса переднего эпителия роговицы, состоящая из транзитных клеток, расположена на плотной соединительной ткани, лишенной гемокапилляров.

Особой разновидностью внеклеточного

матрикса являются базальные мембраны. Они сопровождают эпителиальные, а также нервные и мышечные ткани. Взаимодействующие с этими мембранами тканевые клетки (эпителиальные и другие) содержат на своих плазмолеммах большое количество рецепторов, обеспечивающих прикрепление этих клеток к базальной мембране. Одной из разновидностей молекулы, существующей в нескольких изоформах, являются интегрины. Так, интегрин $\alpha 2 \beta 1$ связывает СК с коллагеном IV, интегрин $\alpha 3$ – с ламинином 5, интегрин $\alpha 5$ – с фибронектином, интегрин $\alpha 9$ – с тенесцином [9].

Большое значение для межклеточных взаимодействий и контактов, обеспечивающих нормальное функционирование стволовых клеток, играют кадгеринины. Эта разновидность адгезионных молекул использует для формирования межклеточных контактов ионы кальция [9].

7. Способность к апоптозу. Потеря связи с внеклеточным матриксом или вообще с нишей ведет к гибели стволовых клеток. Эта форма клеточной гибели называется анойкисом, хотя ничем не отличается по своей сути от апоптоза. Анойкис, как полагают, необходим для поддержания тканевого гомеостаза. Он включается тогда, когда клетка связывается с измененным внеклеточным матриксом и возникает угроза нарушения гомеостаза ткани и стволовых клеток. Так же, как и обычный апоптоз, анойкис может запускаться внешними и внутренними сигнальными путями. В конечном счете при анойкисе, как и при апоптозе в классическом варианте, происходит активация каспаз и следующая за этим нуклеосомная фрагментация ДНК. При внешнем пути реализации анойкиса гибель клетки запускается через активацию расположенных на ее поверхности рецепторов смерти.

Следует помнить, что апоптоз играет большую роль в биологии стволовых клеток. Благодаря ему происходит поддержание постоянства популяции СК. Так, при травмах, например, кожного покрова, происходит активация стволовых клеток (прежде всего СК кератиноцитов эпидермиса и СК фибробластов дермы и гиподермы) и они осуществляют наработку этих основных клеток кожи. При этом вначале количество клеток оказывается значительно большим, чем это необходимо для восстановления дефекта, но в последующем благодаря апоптозу количество СК уменьшается и тканевые системы постепенно возвращаются к первоначальному количествен-

ному состоянию. Кроме приведенного примера роли апоптоза стволовых клеток в гомеостазе ткани, следует отметить также большую его роль в элиминации стволовых клеток с мутациями ДНК.

8. Мобилизация и хоминг СК. Однако установлено, что в течение некоторого времени СК могут покидать ниши – мобилизоваться (мобилизация, фр. mobilisation, от mobiliser – приводить в движение), при этом меняя свой «оседлый» фенотип на фенотип миграционный. На это время они оказываются защищенными от апоптоза несмотря на то, что связь с микроокружением потеряна. Однако стволовые клетки имеют удивительное свойство находить свою нишу и возвращаться в нее. Это свойство называется хомингом (от англ. home – направляться домой). На то время, пока стволовая клетка отсутствует в своей нише и совершает миграционные процессы, ниша является вакантной, но может и колонизироваться другими СК [9].

На способности СК колонизировать ниши основана трансплантация красного костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Впервые явление хоминга обнаружили Дж. Тилл и МакКуллох в 1961 году. Они облучали летальными дозами мышей и вводили им клетки костного мозга здоровых мышей-доноров. Это позволило сохранить жизнь мышам-реципиентам. У них авторы статьи обнаружили в селезенке колонии, которые представляли собой ниши, заселенные донорскими кроветворными клетками. Метод изучения селезеночных колоний, за изобретение которого авторы получили Нобелевскую премию, в свое время позволил изучить многие свойства гемопоэтических СК.

Мобилизацию ГСК широко используют в настоящее время в клинике при пересадке костного мозга. Для этого используют циклофосфамид и G-CSF (фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов). В то же время на ниши стволовых клеток можно воздействовать лекарственными и другими препаратами для защиты находящихся в ней СК. Так, для защиты ГСК используют введение паратгормона, который защищает ГСК от миелотоксического шока и увеличения способности заселять эти ниши трансплантированными СК. Хоминг стволовых клеток также можно регулировать различными веществами, в частности, его можно стимулировать различными цитокинами, хемокинами и протеолитическими ферментами [9].

Злокачественные стволовые клетки, очевидно, также используют те же механизмы хоминга, что и нормальные СК. Однако в отличие от нормальных СК злокачественные СК могут осуществлять с клетками ниши обмен цитокинами и ферментами и при этом модифицировать микроокружение в нишах. Это ведет к возникновению у злокачественных клеток способности к автономной пролиферации и повышенной устойчивости к неблагоприятным факторам. Метастазирование опухолевых клеток связано с колонизацией ими подходящих ниш. D.A. Sipkins *е.а.* (2005) показали, что в костном мозге мыши в микрососудистом русле есть специализированные участки, в которых эндотелиоциты экспрессируют молекулы адгезии клеток E-селектин и хемоаттрактант SDF-1 (англ. Stromal cell-derived factor-1). Нарушение взаимодействия SDF-1 с его рецептором CXCR-4 подавляет хоминг и метастазирование опухолевых клеток. С другой стороны, имеются сведения, что озлокачествленные клетки способны сами с помощью растворимых цитокинов создавать подходящее для метастазирования микроокружение в нишах [9].

9. Особенности строения СК. А.А. Максимов указывал на такое свойство ГСК, как лимфоцитоподобная форма. Он постулировал, что ГСК похожа на малый лимфоцит. Однако в последнее время показано, что эти клетки демонстрируют фенотипическую неоднородность: одни из них морфологически похожи на малые лимфоциты, тогда как другие напоминают большие лимфоциты. Другие СК, например нейрональная СК, имеют отростчатую форму. Как считает В.Л. Быков (2009), это может быть связано с неодинаковым уровнем коммитирования данных клеток, с одной стороны, и разными источниками получения их – с другой.

10. Высокая активность щелочной фосфатазы и теломеразы. Щелочная фосфатаза (ЩФ) является давно известным маркером первичных половых и эмбриональных стволовых клеток млекопитающих и других позвоночных животных. Ее активность снижается при уменьшении дифференцировочных потенциалов СК. В собственных работах (О.Д. Мяделец, 1995) показано, что при заживлении кожной раны, нанесенной крысам на фоне глубокой гипотермии, происходит формирование органотипического регенерата с восстановлением волос и сальных желез. При этом по краю раны обнаруживаются стволовые клетки эпидермиса и их потомки,

содержащие высокую активность ЩФ. По мере завершения роста сформированных волос активность фермента постепенно снижалась до практически полного исчезновения.

В 1962 году Леонард Хайфлик установил, что количество делений клеток человека в клеточной культуре ограничено. При этом делясь и приближаясь к критической границе, клетки постепенно замедляют митотическую активность, стареют и погибают. Это свойство назвали пределом Хайфлика. Русский биолог А.М. Оловников в 1971 году для объяснения экспериментальных данных Леонарда Хейфлика выдвинул теорию маргинотомии – отсчета клеточных делений и старения в результате недорепликации последовательностей ДНК на концах хромосом (теломерных участков). А.М. Оловников предположил, что отсутствие у бактерий старения обусловлено тем, что у них ДНК имеет кольцевую форму. Поскольку раковые и стволовые клетки также обладают бессмертием, А.М. Оловников высказал предположение, что теломерные последовательности в этих клетках защищены тем, что при каждом делении происходит их удлинение за счет деятельности особого фермента – тандем-ДНК-полимеразы (современное название – теломераза). В последующие годы (1972, 1973) А.М. Оловников издал две статьи (в русском и зарубежном англоязычном журналах), в которых подробно рассмотрел возможности использования своей гипотезы для объяснения старения, канцерогенеза и иммунных реакций. Таким образом, А.М. Оловниковым впервые было высказано предположение о теломерном механизме ограничения числа делений клетки. В 1998 году этот вывод подтвердили американские исследователи-экспериментаторы, преодолевшие лимит Хейфлика путём активации теломеразы.

Теломераза – фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломеров, расположенных на концах хромосом эукариотических клеток.

Теломеры представляют собой повторяющуюся последовательность ДНК на концах хромосом. Всякий раз, когда клетка воспроизводится, теломеры становятся короче. В конечном счете, теломеры укорачиваются настолько, что клетка теряет способность к делению, теряет резистентность, подвергается патологическим изменениям и в итоге клетка погибает. Таким образом, теломеры призваны стабилизировать

хромосомы, однако при каждом делении клетки теломерные участки укорачиваются.

Теломераза была обнаружена Кэрл Грейдер в 1984 году. В том же году Элизабет Блэкберн, профессор биохимии и биофизики в Калифорнийском университете в Сан-Франциско, обнаружила, что теломераза способна удлинять теломеры, синтезируя ДНК из РНК-праймера. Таким образом, была подтверждена гипотеза А.М. Оловникова о наличии специального фермента, названного им тандем-ДНК-полимеразой (т.е. теломеразы), который защищает хромосомы от концевой недорепликации.

Теломераза является обратной транскриптазой. Она состоит из белковой части и тесно связанной с ней особой молекулы РНК, которая используется в качестве матрицы для обратной транскрипции во время удлинения теломеров. К настоящему времени количество исследований и статей, посвященных теломеразе, измеряется тысячами. Основной функцией ее является поддержание геномной стабильности, предотвращение нежелательной активации путей повреждения ДНК и регуляция старения клеток. Механизм работы теломеразы заключается в повторном копировании матрицы. Он включает следующие этапы: 1) связывание фермента с теломерной ДНК; 2) элонгация: добавление дезоксирибонуклеотидов к 3'-концу G-богатой цепи теломера; 3) перемещение (транслокация) фермента на концевую часть новообразованной цепи. Теломеразы наиболее активны в половых клетках, к хромосомам которых они надстраивают недореплицированные участки и тем самым обеспечивают их бессмертие. В других стволовых клетках она менее активна, лишь частично ликвидируя недорепликацию [9].

В 2009 году за открытие защиты хромосом от концевой недорепликации теломерами и теломеразы в соответствии с теорией А.М. Оловникова американским ученым Элизабет Блэкберн (австралийка, работавшая в США), Кэрл Грейдер и Джеку Шостаку присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

Заключение

В настоящей статье изложены основные принципы по внедрению в учебный процесс информации о стволовых клетках, причем сделан основной упор на вопросы, которые освещаются в лекциях весеннего семестра, прежде всего, во вводной лекции лекционного курса по предмету (раздел «Цитология»). В последующих статьях будет продолжено рассмотрение свойств стволовых клеток, в частности, подробно рассмотрены региональные стволовые клетки, возможность рассмотрения информации о них на лекциях по общей и частной гистологии и на каждом конкретном лабораторном занятии по этим разделам гистологии.

Литература

1. Мезен, Н. И. Стволовые клетки : учеб.-метод. пособие / Н. И. Мезен, З. Б. Квачева, Л. М. Сычик. – 2-е изд., доп. – Минск : БГМУ, 2014. – 62 с.
2. Мяделец, О. Д. А. А. Максимов и его революционное учение о мезенхимных стволовых клетках / О. Д. Мяделец [и др.] // Вестн. БГМУ. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 139–147.
3. Гистология, цитология, эмбриология : учебник / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 800 с.
4. Кузнецов, С. Л. Гистология, цитология и эмбриология : учебник / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкваров. – М. : МИА, 2012. – 640 с.
5. Жункейра, Л. К. Гистология : учеб. пособие : атлас : пер. с англ. / Л. К. Жункейра, Ж. Карнейро. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 572 с.
6. Terminologia Histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / под ред. В. Банина, В. Быкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
7. Terminologia Embryologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов / под ред. Л. Л. Колесникова, Н. Н. Шевлюка, Л. М. Ерофеевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 422 с.
8. Попов, Б. В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток / Б. В. Попов. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 352 с.
9. Биология стволовых клеток и клеточные технологии : в 2 т. / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – 2 т.
10. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками / Е. Б. Владимирская [и др.]. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 392 с.
11. Нимер, Н. С. Стволовые клетки (обзор литературы) / Н. С. Нимер // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 1. – С. 46–51.

Поступила 01.11.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Mezen NI, Kvacheva ZB, Sychik LM. Stem cells: ucheb-metod posobie. 2-e izd dop. Minsk, RB: BGMU; 2014. 62 p. (In Russ.)
2. Myadelets OD, Kichigina TN, Grushin VN, Myadelets NYa, Myadelets MO. AA Maximov and his revolutionary doctrine of mesenchymal stem cells. Vestn VGMU. 2007;6(3):139-47. (In Russ.)
3. Afanas'yev Yul, Yurina NA, red. Histology, cytology, embryology: uchebnik. 6-e izd pererab i dop. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2012. 800 p. (In Russ.)
4. Kuznetsov SL, Mushkambarov NN. Histology, cytology, embryology. Moscow, RF: MIA; 2012. 640 p. (In Russ.)
5. Zhunkeyra LK, Karneyro Zh. Histology: ucheb posobie: atlas: per s angl. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 572 p. (In Russ.)
6. Banin V, Bykov V, red. Terminologia Histologica. The international terms on a cytology and a histology of the person with the official list of the Russian equivalents. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 272 p. (In Russ.)
7. Kolesnikov LL, Shevlyuk NN, Erofeeva LM, red. Terminologia Embryologica. The international terms on a cytology and a histology of the person with the official list of the Russian equivalents. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2014. 422 p. (In Russ.)
8. Popov BV. Introduction to cellular biology of stem cells. Saint Petersburg, RF: SpetsLit; 2010. 352 p. (In Russ.)
9. Pal'tsev MA, red. Stem cell biology and cell technology: v 2 t. Moscow, RF: Meditsina; 2009. 2 t. (In Russ.)
10. Vladimirskaia EB, Mayorova OA, Rumyantsev SA, Rumyantsev AG. Biological bases and prospects of therapy by stem cells. Moscow, RF: MEDPRAKTIKA-M; 2005. 392 p. (In Russ.)
11. Nimer NS. Stem cells (review of literature). Problemy Zdorov'ia Ekologii. 2009;(1):46-51. (In Russ.)

Submitted 01.11.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет;

Лебедева Е.И. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный медицинский университет;

Мяделец Н.Я. – преподаватель гистологии и генетики, Витебский государственный медицинский колледж.

Information about authors:

Myadelets O.D. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lebedeva E.I. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Myadelets N.Y. – lecturer of histology and genetics, Vitebsk State Medical College.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: Lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru – Лебедева Елена Ивановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: Lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru – Elena I. Lebedeva.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ НЕЙРОИМИТАТОР ВНУТРЕННИХ НЕЗАРАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЖИВОТНЫХ

БОРИСЕВИЧ М.Н.

Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 125-130.

COMPUTER NEUROIMITATOR OF INTERNAL NONCONTAGIOUS DISEASES OF ANIMALS

BORISEVICH M.N.

Vitebsk State Awarded the «Badge of Honour» Order Veterinary Medicine Academy, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(6):125-130.

Резюме.

Цель статьи – краткое описание нейроимитатора внутренних незаразных болезней животных, являющегося частью компьютерного программно-аналитического дистанционного комплекса нейросетевой диагностики, созданного в Витебской академии ветеринарной медицины и функционирующего на базе современных телекоммуникационных и нейросетевых технологий.

Метод исследования – объектно-ориентированное программирование многомодульных нейронных сетей переменной структуры с последовательными связями.

Результаты исследования – действующий программный модуль нейроимитатора внутренних незаразных болезней животных.

Выполненные исследования показали возможность использования нейросетевых технологий для решения задач диагностики в животноводстве (на примере диагностики воспаления перикарда у мелких животных). Сеть продемонстрировала высокую точность при обнаружении воспаления перикарда и дала только 2 случая ложной тревоги. В связи с этим можно заключить, что использование нейросетевых подходов позволяет значительно усовершенствовать процесс диагностики в животноводстве, заметно повысив чувствительность существующих методов и алгоритмов.

Ключевые слова: нейронные сети, нейроимитатор, компьютер, нейросетевые и компьютерные технологии.

Abstract.

The purpose of this article is a brief description of neuroimitator of internal noncontagious diseases of animals that is a part of computer software and analytical complex for remote diagnosis of neural network created in the Vitebsk Academy of Veterinary Medicine and operating on the basis of modern telecommunication and neural network technologies.

Research method is object-oriented programming of multi-module neural networks of variable structure with serial communications.

The results of the study are the current software module of neuroimitator of internal noncontagious diseases of animals. The studies performed have shown the possibility of using neural network technology for solving diagnostic problems in live-stock breeding (for example, the diagnosis of the pericardium inflammation in small animals). The network has demonstrated high accuracy in detection of the pericardium inflammation, and has given only 2 cases of false alarm. In this connection, we can conclude that the use of neural network approaches allows to significantly improve the diagnostic process in live-stock farming, markedly increasing the sensitivity of existing methods and algorithms.

Key words: neural networks, neuroimitator, computer, neural network and computer technologies.

В последние годы неявные задачи диагностики явились идеальным полем для применения нейросетевых технологий (особенно в медицине), и именно в этой области сегодня наблюдается наиболее яркий практический успех новых нейроинформационных подходов [1-3].

Принцип работы нейронных сетей напоминает (хотя и в очень примитивном виде) взаимодействие клеток нервной системы (нейронов), осуществляющих взаимодействие через специальные синаптические связи.

Будучи совокупностью нейронов, нейросети являются основой работы всех нейрокомпьютерных программ. При этом получая на входе некоторый сигнал, они способны после прохода его по нейронам выдавать на выходе определенный ответ, зависящий от весовых коэффициентов нейронов.

Использование нейросетевых технологий в диагностике заболеваний животных является сложной задачей, требующей строгого анализа больших объемов информации. В этой связи разработка и создание универсальных нейроимитаторов удобна лишь при начальном анализе, когда выявляются основные взаимосвязи между исследуемыми величинами и определяется необходимая структура нейронных сетей, проводящих диагностику.

Цель статьи – краткое описание компьютерного нейроимитатора внутренних незаразных болезней животных, являющегося частью компьютерного программно-аналитического дистанционного комплекса нейросетевой диагностики заболевания животных, созданного в Витебской академии ветеринарной медицины и функционирующего на базе современных Интернет-технологий и нейросетевых подходов [4-7].

Компьютерный нейроимитатор внутренних незаразных болезней животных предназначен для имитации заболеваний с помощью технологий многомодульных искусственных нейронных сетей [8-13].

Материал и методы

С их участием разработан программный продукт, обладающий специализированным инструментарием, используемым для полномасштабного изучения задач диагностики. Нейроимитатор обладает всеми необходимыми свойствами построения специфичных нейронных сетей.

Одним из его важнейших свойств является наличие конфигурационного класса, позволяющего изменять структуру каждого нейрона в любом месте нейронной сети (конфигурационный класс содержит информацию о виде активационной функции и о численном значении ее коэффициентов). Использование такого класса дает возможность создавать активные нейронные сети с различной структурой нейронов.

Структура выбранной нейронной сети определяется нейропарадигмой «Обратное распространение ошибки».

Результаты

Для проектирования нейроимитатора выбраны многомодульные нейронные сети переменной структуры с последовательными связями. Количество нейронов входного слоя соответствует количеству симптомов заболевания (признаки кодируются булевыми значениями, вектор признаков подается на вход нейронной сети).

Выходной слой состоит из нескольких нейронов, определяющих диагностируемый класс заболеваний. Количество скрытых слоев и количество нейронов в этих слоях настраивается в процессе отладки всей системы. Число нейронных сетей в конфигурации соответствует числу классов заболеваний.

Структура сети реализована в отдельном программном модуле, вследствие чего обращение к ней осуществляется с помощью функций интерфейсного класса. Благодаря модульности реализуется также возможность подключения к нему других диагностируемых классов заболеваний, в основе которых лежат более сложные нейропарадигмы. В общей сложности все это обеспечивает возможность построения различных структур нейронных сетей в модуле, для хранения которых предусмотрен банк нейроимитаторных данных.

Кроме того, в нейроимитаторе заложена возможность подключения блоков предварительной статистической обработки информации. Она включает в себя дискриминантный, факторный, регрессионный, дисперсионный и другие методы статистического анализа (блок предварительной обработки необходим для выделения значимых симптомов, а также группировки симптоматики больного животного относительно выставленного диагноза).

Для обучения нейронной сети использова-

лась обучающая выборка (задачник), состоящая из примеров (в качестве входных параметров в одном примере использовались данные обследования одного животного, диагноз являлся заранее известным ответом в примере). Задачник располагается в банке нейросетевых данных, каждая запись которого является примером.

Для обучения сети применялся метод обратного распространения ошибки. Однако из-за неравномерности выборки (повышенной частоты встречаемости одного из диагностируемых классов) могло произойти смещение оптимизации в сторону неэффективного локального минимума. Это привело бы к значительному замедлению и даже параличу сети. Для избежания данной проблемы оказалось целесообразным уравнивать вероятности подачи образов всех диагностируемых классов обучающей выборки. Достигалось это путем произвольной выборки класса, а затем и произвольной выборки обучающей пары. Вследствие этого нейронная сеть смогла обучаться равномерно по всем классам заболеваний. Введенная модификация обеспечила значительное повышение скорости (почти в 2 раза) и значительное повышение процента обученности нейронной сети для случая неравномерной выборки.

Обсуждение

Опыт применения нейронной сети для различных классов заболеваний показывает, что в подавляющем большинстве случаев 25% ее обучающих параметров может быть исключено из общего списка без уменьшения ее надежности (последнее обстоятельство подтверждает гипотезу об априорной избыточности данных в задачах ветеринарной диагностики и прогнозирования, с которыми приходится сталкиваться врачу ветеринарной медицины). В связи с этим для минимизации набора входных обучающих параметров сети разработан специальный метод, позволяющий выявить относительную значимость входных параметров (он может представлять собой как самостоятельный интерес, так и служить для последующих минимизаций при разработке и создании новых структур нейронных сетей). Суть метода заключается в следующем. Включается несколько циклов обучения нейронной сети с заранее завышенным уровнем надежности и внесением в матрицу синапсов случайного вклада после прохождения каждого цикла. При прохождении циклов подсчитываются градиенты по входным

сигналам, подаваемым на нейронную сеть, затем они сравниваются (двумя различными способами по выбору пользователя программы).

Первый способ рассчитывает значимость каждого параметра как максимальное значение модуля градиента по всем примерам. Этот режим полезно применять в тех случаях, когда в обучающей выборке имеются примеры, «выбивающиеся» из общей массы, и могущие существенно повлиять на принятие решения об ответе.

Второй способ рассчитывает значимость каждого параметра как среднюю величину модуля градиента по всем примерам обучающей выборки. Результат применения этого метода показывает среднюю значимость параметров по всей обучающей выборке. Если в обучающей выборке имеются примеры, «выбивающиеся» из общей массы и могущие существенно влиять на принятие решения об ответе, то влияние таких примеров на значимость параметров будет нивелироваться. Способ полезно применять в тех случаях, когда обучающая выборка достаточно однородна и необходимо, чтобы возможные «выбивающиеся» примеры существенно не влияли на оценку значимости параметров. Результатом применения метода является набор значений, каждое из которых соответствует определенному входному параметру и сравнивается с остальными.

Применение описанного метода имеет особую ценность для практического применения нейросети в проектируемой экспертной системе (метод позволяет уменьшать набор входных параметров, подаваемых нейросети для получения ответа; в связи с этим следует особо подчеркнуть, что часто в животноводстве для диагностики назначаются сложные и дорогостоящие приемы исследования, порой небезвредные для здоровья животного, однако, как показывает описанный подход, во многих из них представляется возможным получить ответ и без них).

Сеть была обучена на 170 примерах, при которых в качестве входных параметров в каждом примере использовался комплекс из 30 признаков для каждого наблюдения, а заранее известным ответом был уже установленный диагноз. В процессе обучения выполнялась корректировка весовых коэффициентов для того, чтобы общая ошибка между выходом сети и требуемым ответом была минимальной.

Качество обучения сети показано на рисунок 1, где n – количество циклов обучения, e – погрешность определения анализов.

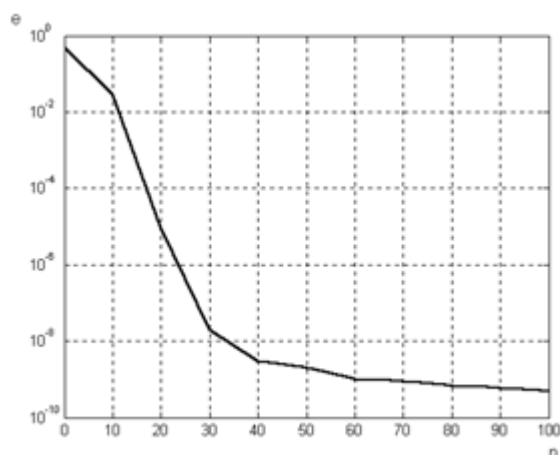


Рисунок 1 – Зависимость величины ошибки используемой многослойной нейронной сети от количества циклов обучения.

Для того чтобы оценить способность нейросети обобщать полученные данные и делать правильные выводы, после завершения процесса обучения было проведено тестирование системы. Использовалось 27 примеров воспаления перикарда у мелких животных (щенков небольших пород), которые не предъявлялись сети во время обучения.

В программу были введены все параметры каждого случая по описанным тридцати признакам. Из предъявленных для тестирования примеров 25 были распознаны правильно, что составило 93%. Два случая воспаления перикарда были расценены сетью как другие заболевания. После добавления этих примеров в качестве обучающих совпадение диагнозов составило 100%.

Программа включает в себя четыре компонента, взаимодополняющие друг друга: компонент для визуального проектирования структурных моделей и топологии нейронных сетей; компонент для обучения и проверки адекватности нейронных модулей к набору реальных данных; компонент анализа и компонент для встраивания программы в другие программные проекты и офисные приложения.

Все компоненты используют один и тот же формат данных для представления нейронных сетей, совместимый с CSV форматом электронных таблиц EXCEL. Программный пакет реализован на языке Visual C++ и предназначен для использования в операционной системе WINDOWS. Все компоненты пакета используют общую динамически подключаемую библиотеку (DLL), а также системную библиотеку MFC42. Пакет может

быть установлен на платформах не ниже Intel486, Pentium с объемом оперативной памяти 256 Мб.

Нейронная сеть реализуется как ансамбль связанных нейронных модулей. Все компоненты пакета поддерживают механизм виртуальной памяти, что позволяет довести общее число синаптических весов до внушительной цифры 250 млн. (теоретическая оценка). Функции разработанной DLL-библиотеки обеспечивают для всех компонент операции чтения, сохранения и графического отображения нейронных структур, а также другие общие ресурсы. DLL-библиотека оформлена в виде отдельного модуля, который подключается к любой из компонент только на этапе выполнения, это позволяет существенно уменьшить дисковое пространство, занимаемое программой. Компоненты имеют встроенное руководство пользователя, оформленное в виде набора гипертекстовых ссылок.

Для нейросетевого анализа использовались данные за 3 года (1999-2001 гг.). Центральная база диагностических данных была представлена 2264 записями о больных животных, 198 из них – с диагнозом воспаления перикарда (для щенков небольших пород).

Исходная матрица наблюдений содержала входную информацию о симптомах заболевания. Поскольку содержащаяся в центральной базе данных информация сильно различалась по диапазону значений, то для улучшения работоспособности нейронной сети все записи были нормированы в одном интервале от нуля до единицы.

Диагноз ставился нейронной сетью в среде описанной выше программы. На вход сети подается ряд признаков: наличие симптомов заболеваний и показатели анализа крови (при необходимости). На выходе получаем диагноз.

По результатам диагноза и индивидуальным особенностям больного животного подбирается схема лечения и рассчитываются дозы препаратов (расчет дозы выполняется для определенного веса животного с ориентацией на показатели крови). Все данные хранятся в банке нейросетевых данных (рис. 2), реализованном в среде Visual C++.

Заключение

Проведенные исследования показали возможность использования нейросетевых технологий для решения задач диагностики в животноводстве (на примере диагностики воспаления



Рисунок 2 – Структура банка нейросетевых данных.

перикарда у мелких животных). Сеть продемонстрировала высокую точность при обнаружении воспаления перикарда и дала только 2 случая ложной тревоги. Использование нейросетевой технологии может значительно усовершенствовать процесс диагностики в животноводстве, повысив при этом чувствительность существующих подходов и методов.

Литература

1. Комарцова, Л. Г. Нейрокомпьютеры / Л. Г. Комарцова, А. В. Максимов. – М. : Изд-во МГТУ им. М. Э. Баумана, 2004. – 400 с.
2. Галушкин, А. И. Нейронные сети: основы теории / А. И. Галушкин. – М. : Горячая линия - Телеком, 2012. – 480 с.
3. Тархов, Д. А. Нейронные сети: модели и алгоритмы / Д. А. Тархов. – М. : Радиотехника, 2005. – 256 с.
4. Борисевич, М. Н. Автоматизация технологических процессов в ветеринарной медицине / М. Н. Борисевич. – Витебск : ВГАВМ, 2006. – 248 с.
5. Борисевич, М. Н. Информационные технологии в ветеринарной медицине / М. Н. Борисевич. – Витебск : ВГАВМ, 2007. – 548 с.

6. Борисевич, М. Н. Автоматизация дистанционной диагностики заболевания животных / М. Н. Борисевич // Техника в сел. хоз-ве. – 2006. – № 6. – С. 14–16.
7. Борисевич, М. Н. Коммуникационная система по сбору и переработке информации в ветеринарии / М. Н. Борисевич // Вестн. Рос. акад. с.-х. наук. – 2004. – № 5. – С. 17–18.
8. Ежов, А. А. Нейрокомпьютинг и его применения в экономике и бизнесе / А. А. Ежов, С. А. Шумский. – М. : МИФИ, 1998. – 222 с.
9. Хайкин, С. Нейронные сети: полный курс / С. Хайкин. – 2-е изд. – М. : Вильямс, 2006. – 1104 с.
10. Kosko, B. Neural Networks and Fuzzy Systems: A Dynamical Systems Approach to Machine Intelligence / B. Kosko. – New Jersey, USA, 1992.
11. Головкин, В. А. Нейронные сети: обучение, организация и применение : учеб. пособие для вузов. Кн. 4 / В. А. Головкин. – М. : Радиотехника, 2001. – 256 с.
12. Яхьяева, Г. Э. Основы теории нейронных сетей / Г. Э. Яхьяева. – М. : Интернет-Университет Информационных Технологий ; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 316 с.
13. Круглов, В. В. Нечёткая логика и искусственные нейронные сети : учеб. пособие / В. В. Круглов, М. И. Длин, Р. Ю. Голунов. – М. : Физматлит, 2001. – 224 с.

*Поступила 05.09.2017 г.
Принята в печать 04.12.2017 г.*

References

1. Komartsova LG, Maksimov AV. Neurocomputers. Moscow, RF: Izd-vo MG TU im ME Bauman; 2004. 400 p. (In Russ.)
2. Galushkin AI. Neural networks: theory bases. Moscow, RF: Goriachaia linia - Telekom; 2012. 480 p. (In Russ.)
3. Tarkhov DA. Neural networks: models and algorithms. Moscow, RF: Radiotekhnika; 2005. 256 p. (In Russ.)
4. Borisevich MN. Automation of technological processes in veterinary medicine. Vitebsk, RB: VGAVM; 2006. 248 p. (In Russ.)
5. Borisevich MN. Information technologies in veterinary

- medicine. Vitebsk, RB: VGAVM; 2007. 548 p. (In Russ.)
6. Borisevich MN. Automation of distant diagnosis of a disease of animals. Tekhnika Sel Khoz-ve. 2006;(6):14-6. (In Russ.)
7. Borisevich MN. Communications system on collection and processing of information in veterinary science. Vestn Ros Akad. S-Kh Nauk. 2004;(5):17-8. (In Russ.)
8. Ezhov AA, Shumskiy SA. Neurocomputing and its applications in economy and business. Moscow, RF: MIFI; 1998. 222 p. (In Russ.)
9. Khaykin S. Neural networks: full course. 2-e izd. Moscow, RF: Vil'iams; 2006. 1104 p. (In Russ.)

10. Kosko, B. Neural Networks and Fuzzy Systems: A Dynamical Systems Approach to Machine Intelligence. New Jersey, USA; 1992.
11. Golovko VA. Neural networks: training, organization and application: ucheb posobie dlia vuzov. Kn 4. Moscow, RF: Radiotekhnika; 2001. 256 p. (In Russ.)
12. Yakh"yaeva GE. Bases of the theory of neural networks. Moscow, RF: Internet-Universitet Informatsionnykh Tekhnologii; BINOM. Laboratoriia znani; 2006. 316 p. (In Russ.)
13. Kruglov VV, Dli MI, Golunov RYu. Fuzzy logic and artificial neural networks: ucheb posobie. Moskva, RF: Fizmatlit; 2001. 224 p. (In Russ.)

Submitted 05.09.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Борисевич М.Н. – к.физ.-мат.н., доцент, заведующий кафедрой компьютерного образования, Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины.

Information about authors:

Borisevich M.N. – Candidate of Physicomathematical Sciences, associate professor, head of the Chair of Computer Education, Vitebsk State Awarded the «Badge of Honour» Order Veterinary Medicine Academy.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210026, г. Витебск, ул. 1-я Доватора, 7/11, Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины, кафедра компьютерного образования. E-mail: komputeryvsavm@tut.by – Борисевич Михаил Николаевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210026, Vitebsk, 7/11 the 1st Dovator str., Vitebsk State Awarded the «Badge of Honour» Order Veterinary Medicine Academy, Chair of Computer Education. E-mail: komputeryvsavm@tut.by – Mikhail N. Borisevich.

АКМЕОЛОГИЧЕСКАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ЛИЧНОСТИ СТУДЕНТА ВГМУ КАК КОМПОНЕНТ ЕГО КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л., БЛЕДНОВ А.В., ГАПОВА О.И., ПЕТРОВИЧ С.А.,
КАСЬЯН О.А., ВОЗМИТЕЛЬ И.И., СКОРИКОВА Е.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №6. – С. 131-137.

ACMEOLOGICAL ORIENTATION OF THE PERSONALITY OF THE STUDENTS OF VITEBSK STATE MEDICAL UNIVERSITY AS A COMPONENT OF THEIR COMPETITIVENESS

TSERKOVSKY A.L., BLEDNOV A.V., GAPOVA O.I., PETROVICH S.A., KAS'YAN O.A.,
VAZMITSEL I.I., SKORIKOVA E.A.

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

Vestnik VGMU. 2017;16(6):131-137.

Резюме.

Цель – изучить акмеологическую направленность личности студента ВГМУ как компонент её конкурентоспособности. Материал и методы. Нами было опрошено 219 студентов ВГМУ. Для исследования направленности личности как основы акмеологической направленности личности использовалась «Методика диагностики направленности личности Б. Басса (Ориентационная анкета). Для изучения мотивации как компонента акмеологической направленности личности использовалась методика «Мотивация аффилиации» А. Меграбяна в модификации М.Ш. Магомед-Эминова.

Исследование стремления к достижению успеха проводилось с помощью опросника А.А. Реана «Мотивация успеха и боязнь неудачи».

Результаты. У студентов выявлено доминирование направленности на общение, существенное преобладание среднего уровня развития мотивов «стремление к людям» и «боязнь быть отвергнутым», а также мотивации на успех. Выявлены гендерные особенности акмеологической направленности личности студентов.

Заключение. Исследование акмеологической направленности личности студента ВГМУ как компонента его конкурентоспособности позволило выявить ряд особенностей, которые необходимо учитывать при создании программы формирования конкурентоспособности личности студента ВГМУ.

Ключевые слова: акмеологическая направленность, личность студента, конкурентоспособность.

Abstract.

Objectives. To study acmeological orientation of the personality of the students of Vitebsk State Medical University as a component of their competitiveness.

Material and methods. We examined 219 students of VSMU. To study the orientation of the personality as the basis of acmeological orientation of an individual we used the «Technique of diagnosing the orientation of an individual» by B. Bass (orientation questionnaire). For the study of motivation as a component of acmeological orientation of the personality we used the technique «Affiliation Motivation» by A. Meghabyan in the modification of M.Sh. Magomed-Eminov. We studied their desire to achieve success using the questionnaire by A. A. Rean «Motivation of success and the fear of failure».

Results. The students showed the dominance of their orientation to communication, a significant predominance of the medium level of motives development based on «aspiration to people» and «fear of rejection» and also motivation for success. The gender peculiarities of acmeological orientation of the students' personality were revealed.

Conclusions. The study of acmeological orientation of the personality of VSMU students as a component of their competitiveness revealed a number of special features that must be considered when elaborating the program of the competitiveness formation of the personality of VSMU students.

Key words: acmeological orientation, the personality of a student, competitiveness.

В основе успешного функционирования системы здравоохранения Республики Беларусь лежит высокое качество подготовки студентов-медиков как будущих врачей и провизоров. В свою очередь, такая подготовка во многом зависит от того, насколько сформирована конкурентоспособность студента медицинского университета как качество его личности.

По мнению В.И. Андреева, «конкурентоспособность – стратегическое качество личности в совокупности индивидуальных свойств, способностей, черт и потребностей, позволяющих быть успешным в профессиональной деятельности» [1].

Структурным компонентом конкурентоспособности является акмеологическая направленность личности (АНЛ) [2].

АНЛ ориентирует человека на прогрессивное развитие (в том числе, профессиональное), на максимальную творческую самореализацию как в профессиональной сфере, так и в жизнедеятельности в целом [2].

АНЛ детерминирует и актуализирует творческую активность человека, «нацеливает» ее на самосовершенствование, самореализацию личности, на достижение вершин в любой деятельности [2].

По мнению С.А. Хазовой, в структуре АНЛ необходимо выделить следующие компоненты: ценностные ориентации, целеполагание, мотивацию и стремление к успеху [2].

В данном исследовании предпринята попытка изучить АНЛ через исследование направленности личности как основы АНЛ, а также мотивации и стремления к успеху как её структурных компонентов.

Направленность личности (НЛ) – это типологическая характеристика личности, которая определяет и иллюстрирует ее отношения к своим основным социальным ролям и, в целом, социальную сущность человека [3].

Мотивация – это «совокупность внешних и внутренних условий, вызывающих активность субъекта и определяющих ее направленность» [4].

Стремление к достижению успеха можно

рассматривать и как наиболее «акмеологически ориентированный», специфический компонент АНЛ, и как результирующую других компонентов [2].

Цель исследования – изучить акмеологическую направленность личности студента ВГМУ как компонент её конкурентоспособности.

Материал и методы

Нами было опрошено 219 студентов ВГМУ, из них 53 юноши (24,2%) и 166 девушек (75,8%).

Для исследования НЛ как основы АНЛ использовалась «Методика диагностики направленности личности Б. Басса (Ориентационная анкета) [5]. Анкета состоит из 27 пунктов-суждений, по каждому из которых возможны три варианта ответов, соответствующих трем видам направленности личности: направленность на себя, направленность на общение и направленность на дело.

Респондент должен выбрать один ответ, который в наибольшей степени выражает его мнение или соответствует реальности, и еще один, который, наоборот, наиболее далек от его мнения или же наименее соответствует реальности. Ответ «наиболее» получает 2 балла, «наименее» – 0, оставшийся невыбранным – 1 балл. Баллы, набранные по всем 27 пунктам, суммируются для каждого вида направленности отдельно.

Для изучения мотивации как компонента АНЛ использовалась методика «Мотивация аффилиации» А. Меграбяна в модификации М.Ш. Магомед-Эминова [6]. Она включает в себя «Шкалу теста для оценки силы стремления к людям» (30 вопросов) и «Шкалу теста для оценки боязни быть отвергнутым» (30 вопросов). С помощью специального ключа по каждой из шкал в отдельности определяется сумма баллов, полученных испытуемым. При этом пользуются следующей суммарной шкалой: сумма баллов от 32 до 80 – низкий уровень развития данного мотива; сумма баллов от 81 до 176 – средний уровень развития мотива; сумма баллов от 177 до 224 – высокий уровень развития мотива.

Исследование стремления к достижению

успеха проводилось с помощью опросника А.А. Реана «Мотивация успеха и боязнь неудачи» [6]. Методика содержит 20 вопросов. Отвечая на вопросы, нужно выбрать ответ «да» или «нет». При затруднении необходимо вспомнить, что «да» объединяет как явное «да», так и «скорее да, чем нет». То же относится и к ответу «нет»: он объединяет явное «нет» и «скорее нет, чем да». Отвечать на вопросы следует быстро, не задумываясь надолго. Ответ, который первый приходит в голову, как правило, является и наиболее точным. За каждое совпадение ответа с ключом испытуемому дается 1 балл. Подсчитывается общее количество набранных баллов. Если количество набранных баллов от 1 до 7, то диагностируется мотивация на неудачу (боязнь неудачи). Если количество набранных баллов от 14 до 20, то диагностируется мотивация на успех (надежда на успех). Если количество набранных баллов от 8 до 13, то следует считать, что мотивационный полюс ярко не выражен. При этом можно иметь в виду, что, если количество баллов 8, 9, есть определенная тенденция мотивации на неудачу. Если количество баллов 12, 13, имеется определенная тенденция мотивации на успех.

Результаты

Результаты исследования АНЛ через изучение НЛ, мотивации и стремления к успеху от-

ражены соответственно в таблицах 1, 2, и 3.

Анализ данных, полученных при изучении НЛ (табл. 1), указывает на то, что в НЛ студентов доминирует направленность на общение ($29,82 \pm 7,6$). При этом более высокие результаты выявлены у девушек ($30,34 \pm 6,9$ против $29,47 \pm 8,8$ – у юношей).

Наименьшие баллы были получены по направленности на дело ($23,91 \pm 6,8$). При этом более низкие баллы получены среди юношей ($22,83 \pm 8,4$ против $24,29 \pm 5,9$ – у девушек).

Промежуточное положение занимает направленность на себя ($26,94 \pm 5,9$ балла). При этом более высокие показатели выявлены у юношей ($28,03 \pm 5,8$ против $26,52 \pm 5,7$ – у девушек).

Результаты исследования мотивации аффилиации (табл. 2) свидетельствуют о существенном преобладании у студентов среднего уровня развития мотивов «стремление к людям» и «боязнь быть отвергнутым».

Данная закономерность наиболее выражена у девушек. Причём у них представлены все выявленные сочетания уровней мотивов.

Результаты исследования стремления к достижению успеха (табл. 3) свидетельствуют о существенном преобладании у студентов ВГМУ мотивации на успех. Вместе с тенденцией этой мотивации стремление студентов к успеху составляет 71,8%. Данная закономерность наиболее выражена у юношей.

Таблица 1 – Направленность личности студентов ВГМУ (баллы)

Направленность личности	Направленность на себя	Направленность на общение	Направленность на дело
Студенты			
Юноши	$28,03 \pm 5,8$	$29,47 \pm 8,8$	$22,83 \pm 8,4$
Девушки	$26,52 \pm 5,7$	$30,34 \pm 6,9$	$24,29 \pm 5,9$
Всего	$26,94 \pm 5,9$	$29,82 \pm 7,6$	$23,91 \pm 6,8$

Таблица 2 – Мотивация аффилиации студентов ВГМУ (%)

Уровень развития мотивов «стремление к людям» и «боязнь быть отвергнутым»	Высокий–средний	Высокий–низкий	Средний–высокий	Средний–средний	Средний–низкий	Низкий–средний	Низкий–низкий
Студенты							
Юноши	–	–	0,5	14,7*	3,3	1,4	0,5
Девушки	1,0	0,5	1,9	68,5*	2,8	4,3	0,5
Всего	1,0	0,5	2,3	83,3*	6,2	5,7	1,0

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 3 – Мотивация успеха и боязнь неудачи студентов ВГМУ (%)

Мотивация достижения Студенты	Мотивация на неудачу	Тенденция мотивации на неудачу	Мотивация не выражена	Тенденция мотивации на успех	Мотивация на успех
Юноши	4,0	6,0	6,0	24,0	60
Девушки	4,8	6,6	20,4	20,9	47,3
Всего	4,6	6,5	17,1	21,7	50,1

Обсуждение

При обсуждении полученных результатов необходимо воспользоваться результатами наших предыдущих исследований.

Так, при изучении тактических механизмов формирования конкурентоспособности студентов ВГМУ было установлено, что наиболее характерным источником получения информации для большинства анкетированных студентов (27%) является общение с друзьями и интересными людьми [7].

В качестве подтверждения преобладания направленности на общение среди девушек можно использовать результаты исследования особенностей темпераментных свойств личности студентов, согласно которым для девушек характерно доминирование экстраверсии над интроверсией [8]. Для человека-экстраверта характерна направленность на мир внешних объектов. Среди личностных особенностей экстравертов выделяют общительность, разговорчивость, открытость, обходительность, приветливость [9].

В целом, преобладание направленности на общение необходимо рассматривать как благоприятный фактор формирования конкурентоспособности студентов-медиков, так как общение (в том числе медицинское и фармацевтическое) является основой профессионального поведения врачей и провизоров.

Относительно низкие показатели направленности на дело могут быть объяснены некоторыми результатами изучения стратегических механизмов формирования конкурентоспособности студентов ВГМУ. Нами было установлено, что 65% студентов не могут пока в полной мере осмыслить и получить целостную картину своего профессионального пути к достижению главных жизненных целей [7].

Преобладание направленности на дело у девушек подтверждается нашими данными, полученными при исследовании системообразующих качеств, определяющих конкурентоспособ-

ность студентов-медиков [10].

Так, у девушек были выявлены более высокие баллы по таким качествам, как трудолюбие, независимость, стремление к непрерывному саморазвитию, стрессоустойчивость, стремление к непрерывному профессиональному росту. Эти результаты могут свидетельствовать о формирующейся в социуме тенденции, согласно которой женщина стремится быть независимой. При этом она способна не только реализовывать себя в семье, но и быть успешной в профессиональной деятельности [10]. Средние показатели направленности на себя могут свидетельствовать об умеренной значимости системы самоотношения для личности студентов-медиков. Уместным подтверждением могут служить результаты наших более ранних исследований, в которых была выявлена гармоничная сбалансированность содержаний системы самоотношения студентов ВГМУ [11].

Кроме этого, был выявлен более позитивный характер самоотношения у девушек, которым можно объяснить их более низкие баллы по направленности на себя [11].

В 2012 году нами было проведено исследование мотивации аффилиации (МА) в контексте её взаимосвязи с различными уровнями стрессоустойчивости студентов ВГМУ [12].

В нём также, как и в данном исследовании, было выявлено преобладание при всех уровнях стрессоустойчивости средних показателей основных мотивов МА.

У девушек МА характеризовалась более широкой представленностью различных уровней мотивов. В настоящем исследовании у них представлены все выявленные сочетания уровней мотивов. Это может указывать на более широкий спектр мотивационных ресурсов, способных обеспечить студенткам более гибкий характер поведения в различных жизненных ситуациях.

При обсуждении результатов исследования стремления к достижению успеха необходимо отметить, что подобные закономерности (в том

числе и гендерные) нами были выявлены в более раннем исследовании, где была установлена взаимосвязь мотивации достижения с уровнем стрессоустойчивости студентов [13].

Стремление к достижению успеха через мотив достижения связано с продуктивным выполнением деятельности [14] а мотив избегания неудачи – с тревожностью и защитным поведением [15].

По мнению Л.Н. Луцковой и Н.А. Русиной, высокая успеваемость студентов медицинского вуза связана с мотивацией достижения успеха. При этом данная мотивация преобладает у юношей [16].

Учитывая преобладание мотивации достижения успеха среди студентов-юношей, можно предположить, что у них больше возможностей для успешной реализации себя в учебной деятельности.

Выявленное преобладание мотивации достижения успеха (особенно у юношей) можно рассматривать как благоприятный фактор успешного обучения в вузе. При этом данная мотивационная особенность у студентов ВГМУ носит устойчивый характер, на что указывает исследование 2013 года.

Заключение

На основании проведённого исследования можно сделать ряд выводов.

1. Преобладание направленности на общение необходимо рассматривать как благоприятный фактор формирования конкурентоспособности студентов-медиков, так как общение (в том числе медицинское и фармацевтическое) является основой профессионального поведения врачей и провизоров.

2. Относительно низкие показатели направленности на дело могут быть обусловлены тем фактом, что 65% студентов пока не в состоянии в полной мере осмыслить и получить целостную картину своего профессионального пути к достижению главных жизненных целей.

3. Преобладание направленности на дело у девушек может свидетельствовать о формирующейся в социуме тенденции, согласно которой женщина стремится быть независимой. При этом она способна не только реализовывать себя в семье, но и быть успешной в профессиональной деятельности.

4. Средние показатели направленности на

себя могут свидетельствовать об умеренной значимости системы самоотношения для личности студентов-медиков. Кроме этого, более позитивный характер самоотношения у девушек можно объяснить их более низкими баллами по направленности на себя.

5. Преобладание средних показателей основных мотивов МА носит устойчивый характер. Представленность всех сочетаний уровней мотивов у девушек может указывать на более широкий спектр мотивационных ресурсов, способных обеспечить студенткам более гибкий характер поведения в различных жизненных ситуациях.

6. Преобладание мотивации достижения успеха (особенно у юношей) можно рассматривать как благоприятный фактор успешного обучения в вузе. При этом данная мотивационная особенность у студентов ВГМУ носит устойчивый характер.

7. Исследование акмеологической направленности личности студента ВГМУ как компонента его конкурентоспособности позволило выявить ряд особенностей, которые необходимо учитывать при создании программы формирования конкурентоспособности личности студента ВГМУ.

Литература

1. Андреев, В. И. Конкурентология : учеб. курс для творч. саморазвития конкурентоспособности / В. И. Андреев. – Казань : Центр инновационных технологий, 2004. – 468 с.
2. Хазова, С. А. Конкурентоспособность специалистов как акмеологическая категория / С. А. Хазова // Вестн. Адиг. гос. ун-та. Сер. 3, Педагогика и психология. – 2009. – № 3. – С. 255–269.
3. Борытко, Н. М. В пространстве воспитательной деятельности / Н. М. Борытко. – Волгоград : Перемена, 2001. – 181 с.
4. Шапарь, В. Б. Новейший психологический словарь / В. Б. Шапарь, В. Е. Россоха, О. В. Шапарь. – Ростов н/Д : Феникс, 2005. – 806 с.
5. Пономарёва, М. А. Психодиагностика личности : пособие для студентов вузов / М. А. Пономарёва, Т. И. Юхновец. – Минск : Тесей, 2008. – 312 с.
6. Ильин, Е. П. Мотивация и мотивы / Е. П. Ильин. – СПб. : Питер, 2003. – 512 с.
7. Церковский, А. Л. Стратегические и тактические механизмы формирования конкурентоспособности студентов ВГМУ / А. Л. Церковский // Вестн. фармации. – 2016. – № 4. – С. 94–98.
8. Церковский, А. Л. Особенности темпераментных свойств личности как факторов стрессоустойчивости студентов медицинского вуза / А. Л. Церковский // Вестн. фармации. – 2012. – № 1. – С. 89–93.

9. Ильин, Е. П. Психология индивидуальных различий / Е. П. Ильин. – СПб. : Питер, 2004. – 701 с.
10. О системообразующих качествах, определяющих конкурентоспособность студентов-медиков / С. А. Петрович [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 72-й науч. сес. сотр. ун-та, 25–26 янв. 2017 г. – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 425–427.
11. Церковский, А. Л. Особенности самоотношения студентов-медиков / А. Л. Церковский // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 171–176.
12. Церковский, А. Л. Мотивация аффилиации и стрессоустойчивость студентов медицинского вуза / А. Л. Церковский // Вестн. фармации. – 2012. – № 4. – С. 88–91.
13. Стрессоустойчивость студентов и мотивация достижения / А. Л. Церковский [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 68-й науч. сес. сотр. ун-та, 31 янв. – 1 февр. 2013 г. – Витебск : ВГМУ, 2013. – С. 415–416.
14. Зверева, Р. Г. Психологические детерминанты развития мотивации достижения успеха у студентов : дис. ... канд. психол. наук : 19.00.07 / Р. Г. Зверева. – Пятигорск, 2010. – 200 с.
15. Реан, А. А. Психология адаптации личности. Анализ. Теория. Практика / А. А. Реан, А. Р. Кудашев, А. А. Баранов. – СПб. : прайм-ЕВРОЗНАК, 2006. – 479 с.
16. Луцкова, Л. Н. Исследование факторов, влияющих на учебную мотивацию студентов медицинского вуза [Электронный ресурс] / Л. Н. Луцкова, Н. А. Русина // Мед. психология в России. – 2012. – № 2. – Режим доступа: http://mprj.ru/archiv_global/2012_2_13/number/number23.php. – Дата доступа: 29.11.2017.

Поступила 10.03.2017 г.

Принята в печать 04.12.2017 г.

References

1. Andreev V. Konkurentologiya: ucheb kurs dlia tvorch samorazvitiia konkurentosposobnosti. Kazan, RF: Tsentri innovatsionnykh tekhnologii; 2004. 468 p. (In Russ.)
2. Khazova SA. Competitiveness of specialists as acmeological category. Vestn Adyg Gos Un-ta Ser 3 Pedagogika Psikhologiya. 2009;(3):255-69. (In Russ.)
3. Borytko NM. In the space of educational activities. Volgograd, RF: Peremena; 2001. 181 p. (In Russ.)
4. Shapar' VB, Rossokha VE, Shapar' OV. The latest psychological dictionary. Rostov on Don, RF: Feniks; 2005. 806 p. (In Russ.)
5. Ponomareva MA, Yukhnovets TI. Person's psychodiagnosis: posobie dlia studentov vuzov. Minsk, RB: Tesei; 2008. 312 p. (In Russ.)
6. Il'in EP. Motivation and motives. Saint Petersburg, RF: Piter; 2003. 512 p. (In Russ.)
7. Tserkovskiy AL. Strategic and tactical mechanisms of formation of competitiveness of students of VGMU. Vestn Farmatsii. 2016;(4):94-8. (In Russ.)
8. Tserkovskiy AL. Features of temperamental properties of the person as factors of resistance to stress of students of medical school. Vestn Farmatsii. 2012;(1):89-93. (In Russ.)
9. Il'in EP. Psychology of individual differences. Saint Petersburg, RF: Piter; 2004. 701 p. (In Russ.)
10. Petrovich SA, Tserkovskiy AL, Kas'yan OA, Gopova OI, Vozmitel' II, Blednov AV, i dr. About strategic qualities that determine the competitiveness of medical students. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 72-i nauch ses sotr un-ta 25-26 ianv 2017 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. P. 425-7. (In Russ.)
11. Tserkovskiy AL. Features of self-evaluation of medical students. Vestn VGMU. 2010;9(1):171-6. (In Russ.)
12. Tserkovskiy AL. Motivation of an affiliation and resistance to stress of students of medical school. Vestn Farmatsii. 2012;(4):88-91. (In Russ.)
13. Tserkovskiy AL, Kas'yan OA, Gopova OI, Petrovich SA. Resistance to stress of students and motivation of achievement. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 68-i nauch ses sotr un-ta 31 ianv - 1 fevr 2013 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2013. P. 415-6. (In Russ.)
14. Zvereva RG. Psychological determinants of development of motivation of achievement of success in students: dis ... kand psikholog. nauk: 19.00.07. Pyatigorsk, RF; 2010. 200 p. (In Russ.)
15. Rean AA, Kudashev AR, Baranov AA. Psychology of adaptation of the person. Analysis. Theory. Practice. Saint Petersburg, RF: praim-EVROZNAK; 2006. 479 p. (In Russ.)
16. Lutsikova LN, Rusina NA. A study of factors affecting educational motivation of medical students [Elektronnyi resurs]. Med Psikhologiya v Rossii. 2012;(2). Rezhim dostupa: http://mprj.ru/archiv_global/2012_2_13/number/number23.php. Data dostupa: 29.11.2017. (In Russ.)

Submitted 10.03.2017

Accepted 04.12.2017

Сведения об авторах:

Церковский А.Л. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Бледнов А.В. – к.м.н., доцент кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Гапова О.И. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Петрович С.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Касьян О.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Возмитель И.И. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Скорикова Е.А. – преподаватель-стажёр кафедры психологии и педагогики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Tserkovsky A.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Blednov A.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Gapova O.I. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Petrovich S.A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Kas'yan O.A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Vazmitsel I.I. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Skorikova E.A. – lecturer-trainee of the Chair of Psychology and Pedagogics, 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 психологии и педагогики. E-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Церковский Александр Леонидович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Psychology and Pedagogics. E-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Alexander L. Tserkovsky.

ВТОРАЯ ПОБЕДА НА VII МЕЖДУНАРОДНЫХ ХИМИКО-ОЛИМПИЙСКИХ ИГРАХ!

С 27 по 29 октября в городе Зеленогорске, под Санкт-Петербургом, проходили VII Международные химико-олимпийские игры (ХОИ), организатором которых традиционно является Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия (СПХФА). Второй год подряд для участия в ХОИ организаторы приглашают команду ВГМУ.

Нашу команду представляли студенты фармацевтического факультета Анастасия Езерская (капитан команды), Мария Потапенко, Евгения Грученкова, Евгений Терехов, Алеся Баран, Кристина Гатальская, Виктория Зайцева, Александр Юркевич, Мария Статкевич, Виктория Гаращук. Руководитель команды – магистрант кафедры организации и экономики фармации Давидович Елена Игоревна.



Всего в ХОИ-VII участвовало 14 команд: 11 команд из СПХФА, по одной команде из Перми, Пятигорска и Витебска.

Победителями ХОИ-VII стали пять команд. Третье место разделили команда «Розовый слоник» (Санкт-Петербург) и команда гостей из Пятигорска «Белка». На втором месте – команда «Firefox» (Санкт-Петербург).

Первое место досталось двум командам – нашей команде «Желток» и команде «Рассол» из Санкт-Петербурга.

В момент объявления победителей в зале погас свет, организаторы включили видео «Ви-

тебск», с которым в прошлом году выступала команда ВГМУ. Команда из Республики Беларусь снова победила! ВГМУ – двукратный чемпион Международных химико-олимпийских игр! Когда команда стояла на сцене, зал скандировал: «ВИТЕБСК! ВИТЕБСК!». Этот момент останется в памяти у каждого участника навсегда!

*Алеся Баран, студентка 4 курса
фармацевтического факультета ВГМУ*

ИТОГИ XVII МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА XXI ВЕКА»

Традиционно осенью в нашем университете подводятся итоги научно-практической деятельности студентов и молодых ученых проведением Международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века». 15-16 ноября состоялось данное научное мероприятие, в котором приняли участие с докладами более 300 талантливых студентов, магистрантов и аспирантов из Витебска, а также других городов Республики Беларусь, Российской Федерации и Украины. Организаторами выступили Студенческое научное общество и Совет молодых ученых ВГМУ. Конференция работала по различным направлениям клинической и фундаментальной медицины, а также фармации. В этом году (15 ноября) состоялись заседания 15 секций по актуальным проблемам медицинской науки на клинических и теоретических базах университета.

На пленарном заседании (16 ноября) были заслушаны 3 лучших доклада, с которыми выступили: Стахевич Сергей Игоревич «Изучение ранозаживляющей активности серебросодержащего геля» (Белорусский государственный медицинский университет); Голант Александр Борисович «Новый взгляд

на причину экспозиции металлических сеток на основе сплава TiO₂, используемых в практике реконструктивной хирургической стоматологии» (Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова); Хромец Алексей Владимирович и Пугач Артем Сергеевич «Мониторинг послеоперационных осложнений в хирургической клинике» (Белорусский государственный медицинский университет).

По итогам проведенной конференции проректор по научно-исследовательской работе университета Сергей Альбертович Сушков вручил дипломы и памятные подарки авторам работ первой категории. Всего по результатам конференции дипломами первой, второй и третьей категории были награждены 45 докладчиков, показавших наивысшие результаты на заседаниях секций.

СЛЕТ ОТЛИЧНИКОВ ВГМУ

В первый день XXI Международного фестиваля «Студенческая осень-2017» состоялся Слет отличников учебы «Студенческий олимп». По традиции слет открыл ректор нашего университета, профессор Анатолий Тадеушевич Щастный.

Участники слета делились своими успехами и достижениями. Студент 5 курса лечебного факультета Лысенко Александр рассказал о том, как в минувшем году команда студентов лечебного факультета приняла участие в региональном этапе Всероссийской олимпиады по оперативной хирургии и топографической анатомии в г. Санкт-Петербурге, где заняла 2-е место в общем зачете. Также ребята участвовали в Международной олимпиаде в г. Смоленске, где были удостоены 1-го места в общем зачете.

Есть повод также порадоваться и за студентов фармацевтического факультета. Студентка 4 курса Алеся Баран рассказала об участии команды «Желток» в VII Международных химико-олимпийских играх в г. Зеленогорске (Российская Федерация), откуда ребята привезли высшую награду. Кстати, эта победа в копилке наших провизоров не первая. В прошлом году они также заняли 1-ое место. Участники команды передали ректору университета благодарственное письмо от администрации Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии за многолетнее сотрудничество и помощь в организации и проведении VII Международных химико-олимпийских игр и памятный знак «Лидер международного химико-олимпийского движения». Ребята также показали юмористический номер, с которым выступали на конкурсе, чем порадовали и развеселили присутствующих.

Студент 6 курса лечебного факультета Пожарицкий Павел рассказал о поездке в Германию в рамках программы DAAD по обмену студентами – о посещении университетских клиник в г.г. Берлине, Кёльне, Дюссельдорфе, Эссене, Франкфурте-на-Майне, Геттингене.

В нашем университете большое внимание уделяется внедрению в процесс обучения инновационных технологий и методов преподавания, позволяющих улучшить практическую подготовку студентов. Поэтому ключевым моментом Слета стала презентация Лабораторий профессионального мастерства, которые начали функционировать в этом учебном году. С докладами об организации работы выступили руководители лабораторий: Печерская Мария Сергеевна («Врач общей практики»), Дедуль Марина Ивановна («Акушерство и гинекология»), Асирян Елена Геннадьевна («Педиатрия»), Купченко Анна Михайловна («Хирургические болезни»), Самсонова Ирина Михайловна («Анестезиология и реаниматология»), Лагутчев Вячеслав Викторович («Внутренние болезни»), Дубашинская Наталья Вадимовна («Фармация»), Волкова Маргарита Николаевна («Стоматология»). Такие междисциплинарные коллективы созданы для каждой специальности, по которой готовятся наши выпускники. Основные задачи лабораторий – повышение эффективности формирования профессиональных компетенций студентов и выпускников, подготовка к олимпиадам.

От имени всех студентов университета я, выпускница лечебного факультета и будущий врач анестезиолог-реаниматолог, поблагодарила Анатолия Тадеушевича за идею создания таких лабораторий и выразила надежду на то, что это нововведение позволит студентам более качественно подготовиться к будущей работе, вспомнить пройденное, уделить внимание тонким механизмам патогенеза заболеваний, особенностям их диагностики и лечения, учитывая профиль избранной специальности.

В заключение хочу отметить, что, на мой взгляд, такие мероприятия, как Слет отличников, по-

могут студентам правильно расставлять приоритеты, позволяют вдохновляться успехами коллег, ставить перед собой новые цели и достигать их.

После официальной части вниманию участников Слета был представлен небольшой концерт, подготовленный для нас студенческим клубом ВГМУ.

*Надежда Чепурненко, студентка 6 курса
лечебного факультета ВГМУ*

ЛЕКЦИЯ ПО ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ В ФОРМАТЕ ВЕБИНАРА



22.11.2017 г. в ВГМУ в рамках международного сотрудничества (в плане формирования академической мобильности профессорско-преподавательского состава ВУЗов) был проведен вебинар по истории медицины со Смоленским государственным медицинским университетом (Российская Федерация). Его организовали зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК, д.м.н., профессор Глушанко Василий Семёнович и ст. преподава-

тель Герберг Андрей Александрович.

Для студентов 1 курса лечебного факультета зав. кафедрой философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук Смоленского государственного медицинского университета, доцентом Остапенко Вероникой Михайловной была прочитана лекция в формате online по теме «Медицина в эпоху античности. Гиппократ и Клавдий Гален, их медико-философские взгляды».

Вебинар вызвал оживлённый интерес у студентов, что было выражено аплодисментами в адрес лектора по её окончании и многочисленными вопросами по обозначенной теме.

Данная online-видеолекция была проведена при поддержке сотрудников отдела дистанционного обучения, международного отдела и учебно-методического отдела.

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 пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе **«Введение»** оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел **«Материал и методы»** должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел **«Результаты»** должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе **«Обсуждение»** полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. 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 пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через 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 отрецензирована 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 04.12.2017 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,74.

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.
