



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

2018
Том 17
№1



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 17

№1

2018

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. – 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:

Бибешко 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) 55-10-95, <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. 17

No. 1

2018

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:

Shchastnyi Anatoliy 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;
Kozlovskiy 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;
Klochko 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;
Rubnikov S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, 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) 55-10-95, <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, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

**Ткаченко А.С., Наконечная О.А.,
Горбач Т.В., Ткаченко М.А.**
Каррагинаны: польза или вред?

Кубраков К.М., Мигунова В.А.
Спондилодисциты: современные подходы к
диагностике и лечению

Мазуренко Н.Н.
Дуоденогастральный рефлюкс у детей:
современный взгляд на проблему

Биохимия

Осипов Б.Б., Козлов А.Е.
Влияние озонотерапии на показатели
окислительного стресса и антиоксидантных
механизмов при экспериментальном циррозе печени

Гистология, цитология, эмбриология

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.
Цитохимические нарушения в париетальной коре
и гиппокампе крыс после субтотальной ишемии

Микробиология

Тапальский Д.В., Бонда Н.А., Лагун Л.В.
Система микробиологического мониторинга
экстремально-антибиотикорезистентных и
панрезистентных бактериальных патогенов с
определением чувствительности к комбинациям
антибиотиков

Внутренние болезни

Талако Т.М., Сорока Н.Ф.
Коррекция дефицита витамина D
у пациентов с вероятным и верифицированным
антифосфолипидным синдромом

Хирургия

Зеньков А.А.
Анализ качества жизни при различных методах
хирургической реваскуляризации миокарда:
проспективное рандомизированное исследование
MICSREVS

Осипов Б.Б.

Трансплантация мезенхимальных стволовых
клеток в комбинации с озонотерапией в лечении
экспериментального цирроза печени

CONTENTS

Review

**7 Tkachenko A.S., Nakonechna O.A.,
Gorbach T.V., Tkachenko M.A.**
Carrageenans: are they useful or detrimental?

14 Kubrakov K.M., Migunova V.A.
Spondylodiscitis: modern approaches to diagnosing
and treatment

23 Mazurenka M.M.
Duodenogastral reflux in children: modern view on
the problem

Biochemistry

34 Osipov B.B., Kazlou A.Y.
The effect of ozonotherapy on the indices of oxidative
stress and antioxidant mechanisms in experimental
liver cirrhosis

Histology, cytology, embryology

43 Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M.
Cytochemical disturbances in the parietal cortex and
hippocampus of rats after incomplete ischemia

Microbiology

50 Tapalski D.V., Bonda N.A., Lagun L.V.
Microbiological monitoring system of extensively
drug-resistant and pandrug-resistant bacterial
pathogens determining the sensitivity to antibiotic
combinations

Internal medicine

59 Talako T.M., Soroka N.F.
Correction of vitamin D deficiency in patients with
suspected and verified antiphospholipid syndrome

Surgery

68 Zenkov A.A.
Life quality analysis on the application of different
methods of surgical myocardial revascularization:
prospective randomized trial MICSREVS

81 Osipov B.B.
Transplantation of mesenchymal stem cells combined
with ozonotherapy in the treatment of experimental
liver cirrhosis

Стоматология

Фисюнов А.Д., Рубникович С.П.

Применение композитно-армированных культевых штифтовых вкладок для замещения дефектов твердых тканей зубов

Сердюков М.С., Аболмасов Н.Н., Массарский И.Г., Ковальков В.К., Соловьев А.А.

Низкие клинические коронки зубов и их встречаемость у пациентов с различными видами прикусов

Педагогика и психология высшей школы

Щастный А.Т., Коневалова Н.Ю., Луд Н.Г., Городецкая И.В., Кугач В.В., Кабанова С.А., Васильев О.М.

Учебно-исследовательская работа студентов

Мяделец О.Д., Лебедева Е.И., Грушин В.Н., Пилипенко Н.Н., Кичигина Т.Н., Соболевская И.С., Колмогоров В.И.

Преподавание учения о стволовых клетках на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии: региональные стволовые клетки и регенерация тканей

Петухов В.И.

Динамические тренды образовательной системы повышения квалификации: опыт работы

Юбилей

К юбилею Леонида Ивановича Богдановича. 95 лет со дня рождения

Некролог

Новости

Правила для авторов

Dentistry

91 Fisjunov A.D., Rubnikovich S.P.

Composite-reinforced stump posts application for hard dental tissues defects restoration

100 Serdyukov M.S., Abolmasov N.N., Massarsky I.G., Kovalkov V.K., Solovyev A.A.

Low clinical crowns of the teeth and their occurrence in patients with different kinds of occlusion

Pedagogics and psychology of higher school

107 Shchastniy A.T., Konevalova N.Y., Lud N.G., Gorodetskaya I.V., Kugach V.V., Kabanova S.A., Vasiliev O.M.

Learning and research activities of the students

113 Myadelets O.D., Lebedeva E.I., Grushin V.N., Pilipenko N.N., Kichigina T.N., Sobolevskaya I.S., Kolmogorov V.I.

Teaching of stem cells theory at the chair of histology, cytology and embryology: regional stem cells and tissue regeneration

125 Petukhov V.I.

Dynamic trends of the educational system of the advanced training: service experience

Jubilee

131 To the 95-th anniversary of L.I. Bogdanovich

134 Obituary

136 News

139 Instructions for authors

КАРРАГИНАНЫ: ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД?

ТКАЧЕНКО А.С.¹, НАКОНЕЧНАЯ О.А.¹, ГОРБАЧ Т.В.¹, ТКАЧЕНКО М.А.²

¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

²Харьковская городская клиническая больница № 27, г. Харьков, Украина

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 7-13.

CARRAGEENANS: ARE THEY USEFUL OR DETRIMENTAL?

TKACHENKO A.S.¹, NAKONECHNA O.A.¹, GORBACH T.V.¹, TKACHENKO M.A.²

¹Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

²Kharkov Municipal Clinical Hospital No.27, Kharkov, Ukraine

Vestnik VGMU. 2018;17(1):7-13.

Резюме.

Каррагинаны - сульфатированные гетерополисахариды красных водорослей, которые используются в пищевой промышленности в качестве загустителей и эмульгаторов (Е407). В литературе описаны как положительно, так и отрицательно влияющие на организм эффекты каррагинанов. В обзорной статье представлены сведения об экспериментах, в которых демонстрируется способность каррагинанов выступать в роли индукторов воспаления и канцерогенеза, а также описаны антиоксидантные, противовирусные и противоопухолевые эффекты каррагинанов. При анализе источников установлено, что свойства каррагинанов зависят преимущественно от типа и молекулярной массы макромолекул. Противоречивые данные о токсическом действии каррагинанов, полученные в опытах *in vivo* и *in vitro*, указывают на необходимость осторожной трактовки результатов опытов, демонстрирующих безопасность добавки Е407, и обуславливают недопустимость слепого переноса результатов *in vitro* исследований биобезопасности каррагинанов на человека.

Ключевые слова: пищевые добавки, каррагинан, каррагинан-индуцированное воспаление, антиоксиданты, противоопухолевое действие.

Abstract.

Carrageenans are sulfated heteropolysaccharides of red algae, that are used in the food industry as thickeners and emulsifiers (E407). Both positive and negative effects of carrageenans on the body have been reported. This review deals with information about the experiments in which the ability of carrageenans to act as inducers of inflammation and carcinogenesis is demonstrated, antioxidant, antiviral and antitumor effects of carrageenans are also described. After analyzing the sources, we have concluded that the properties of carrageenans depend primarily on the type and molecular weight of macromolecules. Controversial data on the toxic effects of carrageenans from *in vivo* and *in vitro* investigations indicate the need for careful interpretation of the results of experiments, that demonstrate the safety of the E407 food additive, and prevent from blindly transferring the results of *in vitro* studies of the biosafety of carrageenans to humans.

Key words: food additives, carrageenan, carrageenan-induced inflammation, antioxidants, antitumor effect.

Каррагинаны представляют собой полисахариды, полученные из некоторых видов красных водорослей. Структурными единицами данных биополимеров являются моносахариды D-галактоза и 3,6-ангидрогалактоза, которые связаны α -1,3 и β -1,4-гликозидными связями. Каррагинаны содержат примерно от 15% до 40%

остатков серной кислоты и имеют среднюю молекулярную массу более 100 кДа. Выделяют несколько типов каррагинанов: λ , κ , ι , ϵ , μ , которые содержат от 22 до 35% остатков серной кислоты [1, 2]. В пищевой промышленности активно используются лишь три вида каррагинана: λ , κ , ι [2]. При этом они не имеют пищевой ценности,

используются в качестве гелеобразователей, загустителей и для улучшения текстуры продуктов. Каррагинаны известны как пищевая добавка Е 407, и основной сферой их применения является молочное, кондитерское и мясное производство [3]. В 2015 г. комитет экспертов по пищевым добавкам ВОЗ (JECFA) сделал заключение о допустимости употребления каррагинана даже в детском возрасте - «Использование каррагинана в детской формуле или формуле для специальных медицинских целей при концентрациях до 1000 мг/л не вызывает беспокойства» [4]. Подобные данные появляются на фоне все возрастающей обеспокоенности мирового сообщества в отношении безопасности применения каррагинана. Данные о небезопасности перорального употребления каррагинана стали появляться еще в 60-х годах прошлого века [2, 5]. В многочисленных опытах на животных продемонстрирована способность всех трех коммерчески значимых типов каррагинана вызывать воспаление различных отделов желудочно-кишечного тракта – от слабой и умеренной интенсивности до тяжелого язвенно-некротического процесса [5-10].

Установлено, что хроническое каррагинан-индуцированное воспаление желудочно-кишечного тракта характеризуется развитием окислительного стресса, эндотелиальной дисфункцией в сосудах кишечника, активацией апоптоза и пролиферации эпителия кишечника, интенсивным синтезом провоспалительных цитокинов, активацией процессов неоангиогенеза в кишечнике и т.д. [9, 11-15]. Гистологические изменения, связанные с воздействием перорально употребленного каррагинана, выявленные при проведении эксперимента на животных, включают повреждение слизистой оболочки кишечника, характерные для острого, подострого и хронического воспалительного процесса, наличие абсцессов; деформацию слизистых желез, изъязвление слизистой оболочки, а также гиперпластические изменения железистого эпителия [7, 9, 10, 16].

На протяжении многих лет в экспериментальной медицине используется модель каррагинан-индуцированного воспаления лап крыс, которая представляет собой классическую модель формирования отека и гипералгезии и активно применяется при оценки эффективности новых нестероидных противовоспалительных препаратов. Воспаление моделируется путем инъекции 100 мкл 1% λ -каррагинана, разведенного в физиологическом растворе, в заднюю лапу животного

[17]. Внутривенное введение 1% раствора каррагинана приводит к развитию перитонита у мышей [18, 19]. Инъекция 0,02 мл 1% раствора каррагинана в коленный сустав приводит к развитию артрита [20, 21]. Zeng F. et al установили, что при инъекции 3% раствора λ -каррагинана непосредственно в простату развивается простатит [22]. Также известны модели каррагинан-индуцированного плеврита [23] и каррагинан-индуцированного воспаления головного мозга у мышей, вызванного введением каррагинана в желудочки мозга [24].

Таким образом, введения растворов каррагинана разной концентрации (от одно- до трех-процентных растворов) приводит к развитию воспалительного процесса в зоне введения. При моделировании воспаления наиболее часто используется λ -каррагинан. Острое каррагинан-индуцированное воспаление характеризуется отеком, гипералгезией, экстравазацией нейтрофилов, а его интенсивность имеет ярко выраженный дозозависимый характер [5].

Однако в последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению количества публикаций, демонстрирующих наличие у каррагинанов положительных эффектов. Например, Yuan H. et al. продемонстрировали, что олигосахариды к-каррагинана и их модифицированные производные (дополнительно сульфатированные и ацетилированные) обладают антиоксидантной активностью при постановке эксперимента как *in vivo*, так и *in vitro* [25]. Схожие результаты удалось получить группе исследователей под руководством Sun Y. – авторы подтвердили наличие антиоксидантных свойств продуктов гидролиза к-каррагинана [26]. При этом антиоксидантная активность к-каррагинановых олигосахаридов зависит от степени полимеризации, содержания редуцирующих сахаров и сульфатных групп. Abad L.V. et al. изучали антиоксидантные свойства каррагинанов, подвергшихся действию гамма-излучения. Установлено, что антиоксидантная активность зависит от типа каррагинана, максимально она выражена у к-каррагинана и снижается в ряду к- λ . Авторы объясняют антиоксидантные эффекты данной пищевой добавки, главным образом, деполимеризацией каррагинанов с соответствующим увеличением содержания редуцирующих сахаров, однако отмечая, что антиоксидантные свойства полученных олигомеров каррагинана были ниже, чем у аскорбиновой кислоты [27]. Алкогольные экстракты продуктов

гидролиза каррагинана (под действием излучения) с молекулярной массой 2300-5000 Да также обладают антиоксидантной активностью. Установлено, что максимальные антиоксидантные свойства характерны для фракций к-каррагинана с молекулярной массой до 2кДа [28].

Проанализировав результаты работ, посвященных изучению антиоксидантных эффектов каррагинана, мы отметили, что антиоксидантными свойствами обладают не интактные высокомолекулярные молекулы каррагинанов, которые используются в пищевой промышленности, а низкомолекулярные продукты гидролиза, преимущественно к-каррагинана. В то же время известно, что недеградированный пищевой каррагинан имеет молекулярную массу 200-400 кДа [29], а молекулярная масса деградированного каррагинана, который может образовываться из пищевого каррагинана путем неферментативного кислотного гидролиза в желудке, не опускается ниже 20 кДа [5]. Таким образом, антиоксидантные свойства характерны для фрагментов к-каррагинана, которые не поступают в организм с продуктами питания и не образуются в желудочно-кишечном тракте в желудке под действием соляной кислоты или бактериальной деградации в толстом кишечнике.

Первые данные о противовирусных эффектах каррагинанов появились 30 лет назад. González ME et al. в опытах *in vitro* продемонстрировали способность данных сульфатированных полисахаридов предотвращать разрушение клеточного монослоя вирусом простого герпеса – 1 (HSV-1) в дозе 5 мкг/мл [30]. По мнению авторов, каррагинан ингибирует репликацию вируса на стадии между проникновением в клетку и синтезом поздних белков. В дальнейшем появились публикации, демонстрирующие, что к-, ι-, и λ-каррагинаны способны тормозить репликацию различных вирусов [31-33]. Интересно отметить, что антивирусное действие каррагинанов различается в зависимости от вида биополимера. Установлено, что каррагинаны способны ингибировать заражение вирусом папилломы человека (ВПЧ), и в отношении данного вируса активность λ- и к-каррагинанов значительно уступает ι-каррагинану [34]. ι-каррагинан также обладает максимальной активностью в отношении ингибирования репликации возбудителей лихорадки денге, по сравнению с другими разновидностями каррагинана [33]. Помимо типа каррагинана, на антивирусную активность также влияет молеку-

лярная масса гетерополисахарида. Ji J. et al. отмечают, что низкомолекулярные каррагинановые олигосахариды легче контактируют с вирусами и обладают более высокой биодоступностью и биологической активностью [35]. ι-каррагинан также максимально эффективен в отношении риновирусов [36].

Анализируя исследования, посвященные противовирусному действию каррагинанов, мы обратили внимание, что большинство исследований проведены *in vitro* на монокультуре клеток. При этом авторы заявляют, что каррагинан не оказывал токсического воздействия. Однако известно, что каррагинаны способны активировать макрофаги, индуцировать генерацию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода клетками иммунной системы [5, 19, 37, 38]. Таким образом, опыты *in vitro* с культурами неиммуннокомпетентных клеток не позволяют сделать достоверных выводов об отсутствии токсического воздействия каррагинанов и к сообщениям о безопасности применения данных пищевых добавок в качестве противовирусных препаратов следует относиться с осторожностью.

Известно, что некоторые представители каррагинанов обладают противоопухолевым действием, в основном за счет антивирусных, антиоксидантных и иммуномодулирующих свойств [39-41]. В частности, Prasedya ES et al. в опыте *in vitro* продемонстрировали наличие цитотоксического действия λ- и к-каррагинанов в дозировке 250-2500 мкг/мл в отношении клеток линии HeLa [41]. Luo M. et al. обнаружили, что внутриопухолевое введение λ-каррагинана у мышей с меланомой B16-F10 приводит к достоверному снижению объема опухоли. Авторы отмечают, что действие каррагинана проявлялось только в опытах *in vivo*. При инкубации λ-каррагинана с опухолевыми клетками не было обнаружено прямого цитотоксического действия, что позволило авторам сделать вывод о влиянии каррагинана на микроокружение опухоли и подтвердить данный вывод экспериментально, обнаружив значительную миграцию макрофагов и дендритных клеток в зону введения каррагинана и увеличенную продукцию ФНО-α макрофагами [42]. При проведении экспериментов на животных обнаружено также противоопухолевое действие олигосахаридов к-каррагинана и низкомолекулярного λ-каррагинана, полученного из *Chondrus ocellatus* [43, 44], что еще раз подтверждает наличие положительных эффектов исключительно у низкомо-

лекулярных фрагментов каррагинанов и перспективность изучения противоопухолевого действия именно олигосахаридов каррагинанов.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что каррагинан считался безопасной пищевой добавкой на протяжении многих десятилетий и продолжает считаться таковой, что имеются многочисленные экспериментально подтвержденные данные о противоопухолевых, антиоксидантных и противовирусных эффектах, в основном, низкомолекулярных олигосахаридов каррагинана, а также данные об отсутствии токсического действия каррагинана, мы полагаем, что отношение к каррагинану как к нетоксичному соединению должно быть пересмотрено ввиду многочисленных опытов *in vivo*, демонстрирующих токсичность E407. Мы считаем недопустимым автоматический перенос данных *in vitro* исследований на человека и теоретическую возможность трактовки работ на культуре клеток (как правило, на монокультуре) для оценки степени риска употребления каррагинана человеком.

Литература

- Manuhara, G. J. Extraction and characterization of refined k-carrageenan of red algae [*Gracilaria lemaneiformis* (Doty ex p.c. Silva, 1996)] originated from karimun jawa islands / G. J. Manuhara, D. Prasetyaning, R. A. Riyanto // *Aquatic Procedia*. – 2016 Aug. – Vol. 7. – P. 106–111.
- Necas, J. Carrageenan: a review / J. Necas, L. Bartosikova // *Veterinari Medicina*. – 2013. – Vol. 58, N 4. – P. 187–205.
- Tailoring kappa/lambda-hybrid carrageenan from *Mastocarpus stellatus* with desired gel quality through pre-extraction alkali treatment / G. Azevedo [et al.] // *Food Hydrocoll.* – 2013 May. – Vol. 31, N 1. – P. 94–102.
- Safety evaluation of certain food additives [Electronic resource] : WHO Food Additives Series: 70 : Prepared by the Seventy-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). – Geneva : World Health Organization, 2015. – Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/171781/3/9789240693982_eng.pdf. – Date of access: 11.11.2017.
- Tobacman, J. K. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments / J. K. Tobacman // *Environ. Health Perspect.* – 2001 Oct. – Vol. 109, N 10. – P. 983–994.
- Спосіб моделювання хронічного гастроентероколіту : пат. 97322 Україна, МПК G 09 B 23/28 / Іваненко Т. О., Коробчанський В. О., Губіна-Вакулик Г. І., Горбач Т. В., Колоусова Н. Г. ; заявник і власник патенту Харків. нац. мед. ун-т. – № а201014510 ; заявл. 06.12.10 ; опубл. 25.01.12, Бюл. № 2.
- Губина-Вакулик, Г. А. Морфологическое состояние тонкого кишечника при длительном употреблении пищевой добавки каррагинан / Г. А. Губина-Вакулик, А. С. Ткаченко, М. А. Орлова // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 3, вип. 2. – С. 252–257.
- Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production / V. E. Pricolo [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1996 Nov. – Vol. 66, N 1. – P. 6–11.
- Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis / G. I. Gubina-Vakyulyk [et al.] // *Comp. Clin. Path.* – 2015 Nov. – Vol. 24, N 6. – P. 1473–1477.
- Watt, J. Experimental ulcerative disease of the colon in animals / J. Watt, R. Marcus // *Gut*. – 1973 Jun. – Vol. 14, N 6. – P. 506–510.
- Ткаченко, А. С. Уровень VEGF и ФНО- α при хроническом каррагенан-индуцированном гастроентероколите / А. С. Ткаченко // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2013. – Т. 2, вип. 3. – С. 231–234.
- Ткаченко, А. С. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи при хронічному експериментальному гастроентероколіті / А. С. Ткаченко, В. Г. Гопкалов // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2014. – Т. 1, вип. 1. – С. 194–199.
- Ткаченко, А. С. Апоптоз энтероцитов при хроническом каррагенан-индуцированном гастроентероколите: исследование методом флуоресцентных зондов / А. С. Ткаченко, Е. М. Корниенко, Е. А. Посохов // *Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Сер. Біологія*. – 2016. – Вип. 26. – С. 179–186.
- Жуков, В. И. Уровень фактора некроза опухолей альфа и активность матричной металлопротеиназы-2 при хроническом каррагенан-индуцированном гастроентероколите / В. И. Жуков, А. С. Ткаченко // *Науч. вед. БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. – 2014. – № 18, вып. 27. – С. 150–153.
- Жуков, В. И. Система перекисного окисления липидов и активность апоптоза при экспериментальном хроническом гастроентероколите / В. И. Жуков, А. С. Ткаченко // *Науч. вед. БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. – 2013. – № 18, вып. 23. – С. 138–141.
- Martino, J. V. The role of carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation / J. V. Martino, J. Van Limbergen, L. E. Cahill // *Front Pediatr.* – 2017 May. – Vol. 5. – P. 96.
- Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337: a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach / C. C. Chan [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995 Sep. – Vol. 274, N 3. – P. 1531–1537.
- Inhibition of carrageenan-induced acute inflammation in mice by oral administration of anthocyanin mixture from wild mulberry and cyanidin-3-glucoside / N. M. Hassimotto [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 146716.
- Carrageenan-induced inflammation promotes ROS generation and neutrophil extracellular trap formation in a mouse model of peritonitis / C. R. Barth [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2016 Apr. – Vol. 46, N 4. – P. 964–970.
- Carrageenan-induced arthritis in the rat / P. Hansra [et al.] // *Inflammation*. – 2000 Apr. – Vol. 24, N 2. – P. 141–155.
- Chamberland, D. L. Photoacoustic tomography of carrageenan-induced arthritis in a rat model / D. L.

- Chamberland, X. Wang, B. J. Roessler // J. Biomed. Opt. – 2008 Jan-Feb. – Vol. 13, N 1. – P. 011005.
22. Development and validation of an animal model of prostate inflammation-induced chronic pelvic pain: evaluating from inflammation of the prostate to pain behavioral modifications / F. Zeng [et al.] // PLoS One. – 2014 May. – Vol. 9, N 5. – P. e96824.
23. Anti-inflammation effects of corn silk in a rat model of carrageenin-induced pleurisy / G. Q. Wang [et al.] // Inflammation. – 2012 Jun. – Vol. 35, N 3. – P. 822–827.
24. Gamache, D. A. Carrageenan-induced brain inflammation. Characterization of the model / D. A. Gamache, J. T. Povlishock, E. F. Ellis // J. Neurosurg. – 1986 Nov. – Vol. 65, N 5. – P. 679–685.
25. Antioxidant activity and cytoprotective effect of kappa-carrageenan oligosaccharides and their different derivatives / H. Yuan [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006 Mar. – Vol. 16, N 5. – P. 1329–1334.
26. Structural characterization and antioxidant activities of κ -carrageenan oligosaccharides degraded by different methods / Y. Sun [et al.] // Food. Chem. – 2015 Jul. – Vol. 178. – P. 311–318.
27. Antioxidant activity potential of gamma irradiated carrageenan / L. V. Abad [et al.] // Appl. Radiat. Isot. – 2013 Sep. – Vol. 79. – P. 73–79.
28. Relleve, L. Characterization and antioxidant properties of alcoholic extracts from gamma irradiated κ -carrageenan / L. Relleve, L. Abad // Radiat. Phys. Chem. – 2015 Jul. – Vol. 112. – P. 40–48.
29. Weiner, M. L. Food additive carrageenan: Part II: a critical review of carrageenan in vivo safety studies / M. L. Weiner // Crit. Rev. Toxicol. – 2014 Mar. – Vol. 44, N 3. – P. 244–269.
30. González, M. E. Polysaccharides as antiviral agents: antiviral activity of carrageenan / M. E. González, B. Alarcón, L. Carrasco // Antimicrob. Agents Chemother. – 1987 Sep. – Vol. 31, N 9. – P. 1388–1393.
31. Prevention of human enterovirus 71 infection by kappa carrageenan / Y. H. Chiu [et al.] // Antiviral. Res. – 2012 Aug. – Vol. 95, N 2. – P. 128–134.
32. Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection / A. Leibbrandt [et al.] // PLoS One. – 2010 Dec. – Vol. 5, N 12. – P. e14320.
33. Differential inhibition of dengue virus infection in mammalian and mosquito cells by iota-carrageenan / L. B. Talarico [et al.] // J. Gen. Virol. – 2011 Jun. – Vol. 92, pt. 6. – P. 1332–1342.
34. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection / C. B. Buck [et al.] // PLoS Pathog. – 2006 Jul. – Vol. 2, N 7. – P. e69.
35. Bio-function summary of marine oligosaccharides / J. Ji [et al.] // Int. J. Biol. – 2011. – Vol. 3, N 1. – P. 74–86.
36. Iota-Carrageenan is a potent inhibitor of rhinovirus infection / A. Grassauer [et al.] // Virol. J. – 2008. – Vol. 5. – P. 107.
37. Pimaradienoic acid inhibits carrageenan-induced inflammatory leukocyte recruitment and edema in mice: inhibition of oxidative stress, nitric oxide and cytokine production / S. S. Mizokami [et al.] // PLoS One. – 2016 Feb. – Vol. 11, N 2. – P. e0149656.
38. Carrageenan activates monocytes via type-specific binding with interleukin-8: an implication for design of immuno-active biomaterials / W. I. Chan [et al.] // Biomater. Sci. – 2017 Feb. – Vol. 5, N 3. – P. 403–407.
39. Anticancer and cancer preventive properties of marine polysaccharides: some results and prospects / S. N. Fedorov [et al.] // Mar. Drugs. – 2013 Dec. – Vol. 11, N 12. – P. 4876–4901.
40. Preparation and in vivo antitumor activity of kappa-carrageenan oligosaccharides / X. Hu [et al.] // Pharm. Biol. – 2006. – Vol. 44. – P. 646–650.
41. Carrageenan delays cell cycle progression in human cancer cells in vitro demonstrated by FUCCI imaging / E. S. Prasedya [et al.] // BMC Complement Altern Med. – 2016 Aug. – Vol. 16. – P. 270.
42. Antitumor and adjuvant activity of λ -carrageenan by stimulating immune response in cancer immunotherapy / M. Luo [et al.] // Sci. Rep. – 2015 Jun. – Vol. 5. – P. 11062.
43. In vivo growth-inhibition of S180 tumor by mixture of 5-Fu and low molecular lambda-carrageenan from Chondrus ocellatus / G. Zhou [et al.] // Pharmacol. Res. – 2005 Feb. – Vol. 51, N 2. – P. 153–157.
44. Immunomodulation and antitumor activity of kappa-carrageenan oligosaccharides / H. Yuan [et al.] // Cancer. Lett. – 2006 Nov. – Vol. 243, N 2. – P. 228–234.

Поступила 23.10.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Manuhara GJ, Praseptianga D, Riyanto RA. Extraction and characterization of refined κ -carrageenan of red algae [Kappaphycus Alvarezii (Doty ex p.c. Silva, 1996)] originated from karimun jawa islands. Aquatic Procedia. 2016 Aug;7:106-11. doi: 10.1016/j.aqpro.2016.07.014
2. Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: a review. Veterinarni Medicina. 2013;58(4):187-205.
3. Azevedo G, Hilliou L, Ronald GB, Villanueva D, William R, Nilsson AM, et al. Tailoring kappa/iota-hybrid carrageenan from Mastocarpus stellatus with desired gel quality through pre-extraction alkali treatment. Food Hydrocoll. 2013 May;31(1):94-102. doi: 10.1016/j.foodhyd.2012.10.010
4. Safety evaluation of certain food additives [Electronic resource]: WHO Food Additives Series: 70: Prepared by the Seventy-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva: World Health Organization; 2015. Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/171781/3/9789240693982_eng.pdf. Date of access: 11.11.2017.
5. Tobacman JK. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. Environ Health Perspect. 2001 Oct;109(10):983-94.
6. Ivanenko TO, Korobchans'kiy VO, Gubina-Vakulik GI, Gorbach TV, Kolousova NG; zaiavnik i vlasnik patentu Kharkiv Nats Med Un-t. Way of modeling of a chronic gastroenterocolitis: pat 97322 Ukraina, MPK G 09 B 23/28. № a201014510; zaiavl 06.12.10; opubl 25.01.12, Biul № 2. (In Ukr.)
7. Gubina-Vakulik GA, Tkachenko AS, Orlova MA. Morphological condition of the small intestine with prolonged use of the food additive carrageenan. Visn Problem Biologii Meditsini. 2014;3(vip 2):252-7. (In Russ.)

8. Pricolo VE, Madhere SM, Finkelstein SD, Reichner JS. Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production. *J Surg Res.* 1996 Nov;66(1):6-11.
9. Gubina-Vakyulyk GI, Gorbach TV, Tkachenko AS, Tkachenko MO. Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis. *Comp Clin Path.* 2015 Nov;24(6):1473-7. doi: 10.1007/s00580-015-2102-3
10. Watt J, Marcus R. Experimental ulcerative disease of the colon in animals. *Gut.* 1973 Jun;14(6):506-10.
11. Tkachenko AS. The level of VEGF and TNF- α in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Visn Problem Biologii Meditsini.* 2013;2(vip 3):231-4. (In Russ.)
12. Tkachenko AS, Gopkalov VG. The state of prooxidant-antioxidant system in chronic experimental gastroenterocolitis. *Visn Problem Biologii Meditsini.* 2014;1(vip 1):194-9. (In Ukr.)
13. Tkachenko AS, Kornienko EM, Posokhov EA. Apoptosis of enterocytes during chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis: study by fluorescent probes. *Visn Kharkiv Nats Un-tu im VN Karazina Ser Biologii.* 2016;(vip 26):179-86. (In Russ.)
14. Zhukov VI, Tkachenko AS. The level of tumor necrosis factor alpha and activity of matrix metalloproteinase-2 in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Nauch Ved BelGU Ser Meditsina Farmatsiia.* 2014;(18 vyp 27):150-3. (In Russ.)
15. Zhukov VI, Tkachenko AS. The system of lipid peroxidation and activity of apoptosis in experimental chronic gastroenterocolitis. *Nauch Ved BelGU Ser Meditsina Farmatsiia.* 2013;(18 vyp 23):138-41. (In Russ.)
16. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The role of carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation. *Front Pediatr.* 2017 May;5:96. doi: 10.3389/fped.2017.00096.
17. Chan CC, Boyce S, Brideau C, Ford-Hutchinson AW, Gordon R, Guay D, et al. Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337: a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Sep;274(3):1531-7.
18. Hassimotto NM, Moreira V, do Nascimento NG, Souto PC, Teixeira C, Lajolo FM. Inhibition of carrageenan-induced acute inflammation in mice by oral administration of anthocyanin mixture from wild mulberry and cyanidin-3-glucoside. *Biomed Res Int.* 2013;2013:146716. doi: 10.1155/2013/146716.
19. Barth CR, Funchal GA, Luft C, de Oliveira JR, Porto BN, Donadio MV, et al. Carrageenan-induced inflammation promotes ROS generation and neutrophil extracellular trap formation in a mouse model of peritonitis. *Eur J Immunol.* 2016 Apr;46(4):964-70. doi: 10.1002/eji.201545520.
20. Hansra P, Moran EL, Fornasier VL, Bogoch ER. Carrageenan-induced arthritis in the rat. *Inflammation.* 2000 Apr;24(2):141-55.
21. Chamberland DL, Wang X, Roessler BJ. Photoacoustic tomography of carrageenan-induced arthritis in a rat model. *J Biomed Opt.* 2008 Jan-Feb;13(1):011005. doi: 10.1117/1.2841028.
22. Zeng F, Chen H, Yang J, Wang L, Cui Y, Guan X1, et al. Development and validation of an animal model of prostate inflammation-induced chronic pelvic pain: evaluating from inflammation of the prostate to pain behavioral modifications. *PLoS One.* 2014 May;9(5):e96824. doi: 10.1371/journal.pone.0096824.
23. Wang GQ, Xu T, Bu XM, Liu BY. Anti-inflammation effects of corn silk in a rat model of carrageenin-induced pleurisy. *Inflammation.* 2012 Jun;35(3):822-7. doi: 10.1007/s10753-011-9382-9.
24. Gamache DA, Povlishock JT, Ellis EF. Carrageenan-induced brain inflammation. Characterization of the model. *J Neurosurg.* 1986 Nov;65(5):679-85.
25. Yuan H, Song J, Zhang W, Li X, Li N, Gao X. Antioxidant activity and cytoprotective effect of kappa-carrageenan oligosaccharides and their different derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006 Mar;16(5):1329-34. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.11.057
26. Sun Y, Yang B, Wu Y, Liu Y, Gu X, Zhang H, et al. Structural characterization and antioxidant activities of κ -carrageenan oligosaccharides degraded by different methods. *Food Chem.* 2015 Jul;178:311-8. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.01.105.
27. Abad LV, Relleve LS, Racadio CD, Aranilla CT, De la Rosa AM. Antioxidant activity potential of gamma irradiated carrageenan. *Appl Radiat Isot.* 2013 Sep;79:73-9. doi: 10.1016/j.apradiso.2013.04.035.
28. Relleve L, Abad L. Characterization and antioxidant properties of alcoholic extracts from gamma irradiated κ -carrageenan. *Radiat Phys Chem.* 2015 Jul;112:40-8. doi: 10.1016/j.radphyschem.2015.02.028
29. Weiner ML. Food additive carrageenan: Part II: a critical review of carrageenan in vivo safety studies. *Crit Rev Toxicol.* 2014 Mar;44(3):244-69. doi: 10.3109/10408444.2013.861798.
30. González ME, Alarcón B, Carrasco L. Polysaccharides as antiviral agents: antiviral activity of carrageenan. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Sep;31(9):1388-93.
31. Chiu YH, Chan YL, Tsai LW, Li TL, Wu CJ. Prevention of human enterovirus 71 infection by kappa carrageenan. *Antiviral Res.* 2012 Aug;95(2):128-34. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.05.009.
32. Leibbrandt A, Meier C, König-Schuster M, Weinmüller R, Kalthoff D, Pflugfelder B, et al. Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection. *PLoS One.* 2010 Dec;5(12):e14320. doi: 10.1371/journal.pone.0014320.
33. Talarico LB, Noseda MD, Ducatti DR, Duarte ME, Damonte EB. Differential inhibition of dengue virus infection in mammalian and mosquito cells by iota-carrageenan. *J Gen Virol.* 2011 Jun;92(Pt 6):1332-42. doi: 10.1099/vir.0.028522-0.
34. Buck CB, Thompson CD, Roberts JN, Müller M, Lowy DR, Schiller JT. Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection. *PLoS Pathog.* 2006 Jul;2(7):e69. doi: 10.1371/journal.ppat.0020069.
35. Ji J, Wang L-C, Wu H, Luan H-M. Bio-function summary of marine oligosaccharides. *Int J Biol.* 2011;3(1):74-86. doi: 10.5539/ijb.v3n1p74
36. Grassauer A, Weinmüller R, Meier C, Pretsch A, Prieschl-Grassauer E, Unger H. Iota-Carrageenan is a potent inhibitor of rhinovirus infection. *Virol J.* 2008;5:107. doi: 10.1186/1743-422X-5-107.
37. Mizokami SS, Hohmann MS, Staurengo-Ferrari L, Carvalho TT, Zarpelon AC, Possebon MI, et al. Pimaradienoic acid inhibits carrageenan-induced inflammatory leukocyte recruitment and edema in mice: inhibition of oxidative

- stress, nitric oxide and cytokine production. PLoS One. 2016 Feb;11(2):e0149656. doi: 10.1371/journal.pone.0149656.
38. Chan WI, Zhang G, Li X, Leung CH, Ma DL, Dong L, et al. Carrageenan activates monocytes via type-specific binding with interleukin-8: an implication for design of immuno-active biomaterials. Biomater Sci. 2017 Feb;5(3):403-407. doi: 10.1039/c6bm00799f.
 39. Fedorov SN, Ermakova SP, Zvyagintseva TN, Stonik VA. Anticancer and cancer preventive properties of marine polysaccharides: some results and prospects. Mar Drugs. 2013 Dec;11(12):4876-901. doi: 10.3390/md11124876.
 40. Hu X, Jiang X, Aubree E, Boulenguer P, Critchley AT. Preparation and in vivo antitumor activity of kappa-carrageenan oligosaccharides. Pharm Biol. 2006;44:646-50. doi: 10.1080/13880200601006848.
 41. Prasedya ES, Miyake M, Kobayashi D, Hazama A. Carrageenan delays cell cycle progression in human cancer cells in vitro demonstrated by Fucci imaging. BMC Complement Altern Med. 2016 Aug;16:270. doi: 10.1186/s12906-016-1199-5.
 42. Luo M, Shao B, Nie W, Wei XW, Li YL, Wang BL, et al. Antitumor and adjuvant activity of λ -carrageenan by stimulating immune response in cancer immunotherapy. Sci Rep. 2015 Jun;5:11062. doi: 10.1038/srep11062.
 43. Zhou G, Xin H, Sheng W, Sun Y, Li Z, Xu Z. In vivo growth-inhibition of S180 tumor by mixture of 5-Fu and low molecular lambda-carrageenan from Chondrus ocellatus. Pharmacol Res. 2005 Feb;51(2):153-7.
 44. Yuan H, Song J, Li X, Li N, Dai J. Immunomodulation and antitumor activity of kappa-carrageenan oligosaccharides. Cancer Lett. 2006 Nov;243(2):228-34. doi: 10.1016/j.canlet.2005.11.032.

Submitted 23.10.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Ткаченко А.С. – к.м.н., ассистент кафедры биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет;
 Наконечная О.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет;
 Горбач Т.В. – к.б.н., доцент кафедры биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет;
 Ткаченко М.А. – врач-интерн, Харьковская городская клиническая больница № 27.

Information about authors:

Tkachenko A.S. – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;
Nakonechna O.A. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;
Gorbach T.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biochemistry, Kharkov National Medical University;
Tkachenko M.A. – intern, Kharkov Municipal Clinical Hospital No.27.

Адрес для корреспонденции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Науки, 4, Харьковский национальный медицинский университет, кафедра биологической химии. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Ткаченко Антон Сергеевич.

Correspondence address: Ukraine, 61022, Kharkov, 4 Nauky ave., Kharkov National Medical University, Chair of Biochemistry. E-mail: antontkachenko555@gmail.com – Anton S. Tkachenko.

СПОНДИЛОДИСЦИТЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

КУБРАКОВ К.М., МИГУНОВА В.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 14-22.

SPONDYLODISCITIS: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSING AND TREATMENT

KUBRAKOV K.M., MIGUNOVA V.A.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(1):14-22.

Резюме.

Спондилодисцит (СД) – инфекционное заболевание позвонков и межпозвонковых дисков. Частота его возросла в последние годы в связи с учащением инвазивных манипуляций на позвоночнике. Актуальность данной проблемы определяется тем, что при таком заболевании нарушаются две основные функции позвоночника – обеспечение стабильного вертикального положения туловища и защита спинальных нервных структур. При этом диагностика спондилодисцита затруднительна и зачастую происходит со значительной задержкой после появления первых симптомов, что связано с редкой встречаемостью данного заболевания, неспецифичностью его проявлений, а в связи с этим недостаточной информированностью врачей по вопросам инфекционных поражений позвоночника. Существующая проблема с определением этиологии заболевания ведет к нерациональной антибиотикотерапии, длительности лечения и повышению затрат. Хирургическое лечение спондилодисцита выполняется с задержкой вследствие отсутствия строгих показаний.

Ключевые слова: спондилодисцит, инфекция, диагностика, биопсия, лечение, операция.

Abstract.

Spondylodiscitis is an infectious disease of vertebrae and intervertebral discs. Its incidence has increased recently due to the growth of invasive manipulations on the spinal cord. The urgency of this problem is determined by the fact that during such disease two basic functions of the spine are damaged – ensuring of the stable vertical position of the body and protecting of the spinal nervous structures. In this case, the diagnosis of spondylodiscitis is difficult and it often occurs with a significant delay only after the appearance of the first symptoms. It is connected with the rare occurrence of this disease, lack of specificity of its manifestations, and as a result insufficient possession of information on the issues concerning the spinal infections by the medical staff. The existing problem with the identification of the etiology of this disease leads to irrational antibiotic therapy, the duration of treatment and rising costs. Surgical treatment for spondylodiscitis is carried out with delay because of the absence of strict indications.

Key words: spondylodiscitis, infection, diagnosing, biopsy, treatment, operation.

Спондилодисцит (СД) – воспалительный процесс позвоночника, который вовлекает межпозвоночные диски, смежные с ними позвонки и суставы. Заболевание протекает на фоне дегенеративно-дистрофического процесса позвоночного столба или формируется после оперативных

вмешательств на позвоночнике [1, 2, 3]. В международной классификации болезней (МКБ 10) патология относится к классу 13 – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, блоку спондилопатии (M45-M49), рубрике другие воспалительные спондилопатии (M46).

Актуальность проблемы СД определяется нарушением основных функций позвоночника: обеспечения стабильного вертикального положения туловища и защиты спинальных невральных структур [4]. Неспецифичность клинической картины, редкая встречаемость и, в связи с этим, недостаточная информированность врачей по вопросам инфекционных заболеваний позвоночника, а также отсутствие единого клинического руководства и протоколов лечения СД обуславливают частые ошибки в диагностике данной патологии. Вследствие этого задержка в постановке диагноза достигает иногда 12 месяцев, в среднем составляя 4,3 месяца [3, 5-7].

В обзоре за последнее десятилетие мы представили анализ проблем, связанных с ранней диагностикой, определением тактики ведения и лечения пациентов с СД.

Эпидемиология. Этиопатогенез

Распространенность СД

Заболеваемость СД в развитых странах колеблется в пределах 4-25 случая на 1 млн. населения в год [1, 3, 5, 8]. Распределение по возрасту во многих исследованиях выявляет два подъема заболеваемости: до 20 лет и в возрасте 50-70 лет. При этом заболевание может возникать в любом возрасте. Мужчины болеют почти в 2 раза чаще женщин. Заболеванию наиболее подвержены пожилые люди, пациенты с хронической эндокринной патологией (в особенности с сахарным диабетом), пациенты с иммунодефицитом, длительно принимающие цитостатическую и гормональную терапию, внутривенные наркоманы, а также пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство на позвоночнике. Несмотря на широкое использование антибактериальной терапии, летальность при СД остается достаточно высокой и составляет от 2 до 17% [1, 3, 4, 7, 9-11].

Классификация воспалительных поражений позвоночника

Существуют различные классификации инфекционных заболеваний позвоночника. По источнику инфекции выделяют первичные (возникающие при отсутствии других видимых очагов инфекции) и вторичные (развивающиеся вследствие заноса инфекции из других очагов или в результате травмы) поражения. Отдельно выделяют ятрогенные остеомиелиты позвоночника, обусловленные проведением инвазивных

диагностических или лечебных манипуляций [4].

По клиническому течению выделяют острые, подострые и хронические СД [4, 14, 16]. Классически острый процесс сохраняется в течение трех недель, подострый – от трех недель до трех месяцев, а хронический – свыше трех месяцев.

По локализации можно выделить СД шейного, грудного, поясничного и крестцового отделов позвоночника. При этом инфекции грудного и поясничного отделов встречаются в 35-50% случаев, а шейный отдел поражается только в 3-10% случаев [1, 4, 11, 12].

Возбудители СД

Этиологически выделяют специфические и неспецифические инфекционные поражения позвоночника, которые делятся на гнойные, гранулематозные (туберкулезные, бруцеллезные, грибковые) и паразитарные поражения [1, 4, 12].

На сегодняшний день наиболее часто встречаются гнойные СД, вызываемые грам-положительной флорой, в особенности *Staphylococcus aureus*. Их частота составляет, по данным R. Sobbotke et al. (2008), R.M. Duarte, A.R. Vaccaro (2013), от 30% до 80% [3, 15]. Грам-отрицательные микроорганизмы, такие как *Escherichia coli*, вызывают до 25% инфекций позвоночника. Анаэробные бактерии также могут явиться причиной СД, особенно в случае проникающей травмы позвоночника [1, 4, 15]. СД ассоциированные с *Mycobacterium tuberculosis* особенно распространены среди ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых частота их достигает 60% [3, 15]. В остальной популяции частота туберкулезных СД значительно снизилась за последние 50 лет. Однако следует обратить внимание, что существуют эндемичные районы, такие как Восточная Европа и Средиземноморье, где частота СД туберкулезной и бруцеллезной этиологии остается высокой [1, 15]. Другими возможными возбудителями СД являются коагулазонегативные стафилококки, стрептококки, клебсиелла, энтерококки, сальмонелла, синегнойная палочка, протей, бактерии, ацинетобактер, кингеллы, грибы рода *Candida*, *Aspergillus* [1, 4, 8, 9, 13]. Чаще всего инфекция вызвана одним видом возбудителя. При этом в одной трети случаев заболевания возбудителя определить не удастся [3, 14].

Патоген может проникать в позвоночник тремя способами: гематогенным, путем прямого заноса из внешней среды (в случае открытого

перелома, раны, язвы) и при распространении из соседних гнойных очагов типа фурункула [9, 15].

Патогенез СД

У детей хорошо развиты сосудистые внутрикостные анастомозы, при этом некоторые из них проникают в межпозвонковые диски. Вследствие этого при заносе инфекционного агента гематогенным путем не происходит некроз кости, а инфекция локализуется преимущественно в пределах межпозвонкового диска [15]. У взрослых внутрикостные анастомозы подвергаются инволюции, а межпозвонковый диск становится аваскулярным. При попадании патогенного микроорганизма происходит обширный некроз кости и инфекция распространяется на прилежащие структуры, что обуславливает классическую картину СД: эрозия запирательных пластинок тел позвонков, остеолит и компрессионные переломы, что может привести к нестабильности, деформации позвоночника и риску компрессии спинного мозга и корешков [15]. Инфекция может поражать окружающие ткани, что приводит к образованию паравертебральных и поясничных абсцессов. Проникновение возбудителя в позвоночный канал обуславливает развитие эпидуральных, субдуральных абсцессов, менингита и миелита [15].

Гематогенным путем инфекция может проникать из мочеполового тракта (17%), кожи и мягких тканей (11%), внутрисосудистых имплантатов (5%), желудочно-кишечного тракта (5%), дыхательных путей (2%) и ротовой полости (2%). В 12% случаев обнаруживается инфекционный эндокардит [1].

Гнойный СД чаще возникает в поясничном отделе позвоночника, реже в грудном и еще реже – в шейном отделе. Туберкулезное поражение преимущественно затрагивает грудной отдел позвоночника и часто вовлекает в патологический процесс более двух сегментов, что отличает его от гнойного СД [15].

В современной медицине все чаще встречается ятрогенный путь проникновения инфекции, что связано постоянным ростом частоты хирургических вмешательств, а также широким распространением различных диагностических процедур на позвоночнике [3, 4, 9, 16].

Самым редким вариантом является проникновение микробов из соседних тканей. Это может быть обусловлено наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, заглоточного аб-

сцесса и другими воспалительными причинами [15].

Диагностика СД

Клиническая картина

Клинические симптомы СД не специфичны. Начало заболевания, как правило, проходит незамеченным, и сигналом тревоги становится постоянная боль в спине, которая усиливается в ночное время, при ходьбе и нарастающие признаки общей интоксикации. Длиться такое состояние может по-разному: от 10 дней и до одного месяца, в зависимости от тяжести процесса [1, 4].

Самый распространенный симптом СД – боль в спине, однако до 15% пациентов могут не испытывать болевых ощущений [1, 15]. Болевой синдром зависит от локализации и распространенности патологического процесса в позвоночнике. Самая частая локализация болей и, соответственно, поражения – в поясничном отделе, реже – в грудном и очень редко – в шейном. Боли в грудном отделе позвоночника могут напоминать пневмонию или плеврит, в нижнегрудном и поясничном отделах имитируют острый живот, динамическую непроходимость, паранефрит, остеохондроз. Это приводит к ошибкам в диагнозе или даже к ненужной операции [4].

Лихорадка менее распространенный симптом, который наблюдается примерно у половины пациентов [4]. Реже всего лихорадка встречается при СД туберкулезной этиологии [1].

Распространение инфекционного процесса на позвоночный канал сопровождается развитием радикулярного синдрома с ограничением двигательной активности, признаками раздражения или угасания рефлексов, нарушениями чувствительности в зонах пораженных корешков [1, 10, 15].

При прогрессировании заболевания появляются признаки компрессии спинного мозга с частотой от 10 до 64%: развитие парезов конечностей с нарастанием неврологического дефицита до парезов, нарушение функции тазовых органов с задержкой мочеиспускания и дефекации.

Деформация позвоночника в виде кифоза чаще встречается при туберкулезном поражении. СД шейного отдела может проявляться дисфагией или кривошеей [1]. Резкая болезненность при пальпации остистых отростков позвонков и паравертебральной области на уровне поражения – самый частый признак, выявляемый при обследовании пациента (78-97% случаев), который не-

редко ассоциирован с ограничением амплитуды движений и спазмом паравертебральных мышц [1, 4, 17].

Отсутствие характерных симптомов заболевания приводит к поздней диагностике и ухудшению результатов лечения. В среднем период между началом заболевания и постановкой диагноза составляет от 8 недель до 3 месяцев [1, 4, 10, 17].

Лабораторная диагностика

Чувствительным, но малоспецифичным маркером инфекции является скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Во многих исследованиях данный показатель повышен более чем в 90% случаев, его значение в среднем составляет от 43 до 87 мм/ч. Падение СОЭ на 25% и больше считается хорошим прогностическим признаком терапии [1].

С-реактивный белок повышен у более, чем 90% пациентов со СД. Быстрое снижение уровня С-реактивного белка указывает на правильный выбор терапии и позволяет заменить инъекционные формы антибиотиков пероральными [15].

Лейкоцитоз выявляется только у 30-50% пациентов и является наименее чувствительным воспалительным маркером заболевания [15, 17].

Микробиологическая диагностика

Наиболее важно при диагностике СД определить этиологический фактор, вызвавший инфекционный процесс. Это связано с достаточно широким кругом возможных возбудителей и ростом антибиотикорезистентности [4, 5, 17]. Эмпирически назначенная антибиотикотерапия часто приводит к развитию осложнений, расширению показаний для оперативного лечения, а также к удлинению сроков пребывания пациента в стационаре и повышению затрат на лечение [1, 4].

Самым простым методом микробиологического исследования является гемокультура. Однако данный метод имеет диагностическое значение лишь в 25-33% случаев и бывает положителен лишь при инфекции, вызванной высоковирулентным штаммом [4, 5, 8, 11]. При этом кровь на посев нужно брать на высоте лихорадки и до начала антибактериальной терапии, что редко представляется возможным. Рекомендуются производить трехкратные посевы с определением чувствительности к антибиотикам [3, 5, 11, 17, 18].

Раннее определение туберкулезного процесса в позвоночнике позволит выделить пациен-

тов со СД туберкулезной этиологии, что снизит распространение инфекции, а также даст возможность для раннего начала противотуберкулезной терапии в специализированном стационаре. Для исключения СД, вызванного *Mycobacterium tuberculosis*, используют несколько методов [18]. Диаскинтест – проба, выявляющая инфицированность пациента туберкулезом. Проба Манту на сегодняшний день менее актуальна, так как выявляет только активный туберкулезный процесс, а также дает большую частоту ошибочных результатов. Данные методы являются наиболее простыми и дешевыми. Методы определения ДНК возбудителя: LPA (Хайн-тест), GenExpert. Данные методы являются наиболее быстрыми и точными при диагностике туберкулеза. Важное преимущество их – возможность одновременно определения лекарственной устойчивости микобактерий [19].

Биопсия патологического очага

Биопсия инфицированной зоны с последующим микробиологическим исследованием в различных исследованиях колеблется от 19% до 100% [1, 20, 21]. Чаще всего данный метод используют у пациентов с отрицательным результатом посева крови. Биопсия у этих пациентов положительна в 43-78% случаев [1, 4]. Биопсийный материал должен быть посеян на среды, диагностические для аэробных, анаэробных микроорганизмов, грибов и микобактерий. Одновременно биопсийный материал должен быть подвергнут гистологическому исследованию. Основная его роль – разграничение гнойного и гранулематозного процесса [15].

Также биопсийный материал можно исследовать с помощью ПЦР. Это высокоэффективный метод, который позволяет выявить микроорганизмы в минимальном количестве, а также после начала антибиотикотерапии [17]. В настоящее время методы определения ДНК микроорганизмов развиваются быстрыми темпами. Однако главной проблемой их использования является высокая стоимость [1].

Существуют закрытый (чрескожный) и открытый способы получения биопсии. Для получения материала при инфекционных заболеваниях позвоночника самым оптимальным из закрытых методов является пункционная биопсия, разновидностями которой являются тонкоигольная аспирационная биопсия и трепан-биопсия. Пункционная биопсия проводится под ультразву-

ковым, флюороскопическим, КТ или МРТ контролем [4, 16].

Ультразвуковой контроль малоэффективен при диагностике заболеваний позвоночника. Его возможности ограничиваются обнаружением поверхностных повреждений в шейном отделе позвоночника [16]. Биопсия под контролем флюороскопа является наиболее простым, недорогим, занимающим непродолжительное время методом, позволяющим наблюдать за процедурой в режиме реального времени. Недостатком данного метода является его неспособность изображать окружающие мягкие ткани [20]. Визуализация процедуры с помощью компьютерной томографии является стандартом во многих развитых странах. КТ-контроль позволяет запланировать траекторию движения иглы, избежать повреждения легких, а также проникнуть в труднодоступные очаги [15, 21-23]. Недостатками являются длительность процедуры и воздействие ионизирующей радиации. Преимущество КТ-контроля перед флюороскопией заключается в возможности визуализации мягких тканей наравне с костной, а также в более четкой визуализации иглы, особенно при небольших патологических очагах [15]. МРТ-контроль используется лишь в крупных специализированных нейрохирургических центрах. Его преимущества состоят в более сильном контрасте между мягкими и костными тканями, отсутствии ионизирующей радиации и способности к многоплановой визуализации [24].

Открытая биопсия выполняется во время оперативного вмешательства. Для позвоночника более актуальна инцизионная биопсия, когда в целях исследования удаляется участок патологического образования. Открытая биопсия является диагностической примерно в 80% случаев [3, 4, 12].

Инструментальная диагностика

Плановая рентгенография может выявить такие ранние изменения, как субхондральный склероз, потеря четкости концевых пластинок тел позвонков и уменьшение высоты межпозвонкового диска [1, 15]. Поздние изменения включают разрушение противоположной концевой пластинки, уменьшение высоты позвонка. Однако симптомы начинают развиваться лишь спустя 2-8 недель после возникновения симптомов, а ложноположительные результаты могут привести к развитию дегенеративных изменений в позвоночнике [1].

Для радионуклидной диагностики СД используют различные изотопы. Технеций-99m

обладает высокой чувствительностью – до 90%, но менее высокой специфичностью – 78%. Галлий-67 используется в сочетании с рентгенографией, при этом чувствительность данного метода достигает 90%, специфичность – 100%, а точность – 94% [1].

КТ – один из лучших методов диагностики поражений костей. С помощью КТ можно обнаружить такие изменения, как раннее разрушение концевых пластинок (до того, как это станет видимо при рентгенографии), более поздние секвестры и патологическую кальцификацию, обнаруживаемую при туберкулезе. Изменения в межпозвонковом диске проявляются в виде гиподенсивных областей [15].

МРТ является методом выбора в инструментальной диагностике СД. Его чувствительность составляет примерно 96%, специфичность – 93%, а точность – 94% [1]. Его преимущество перед другими методами заключается в превосходящей способности к визуализации эпидурального пространства и спинного мозга. Характерные изменения заключаются в снижении интенсивности сигнала от межпозвонкового диска и прилегающих тел позвонков в режиме T1, усилении сигнала в режиме T2 и потеря четкости концевых пластинок в режиме T1 [1, 24]. Контрастирование гадолинием повышает точность исследования (особенно при ранней диагностике, когда другие изменения могут отсутствовать), а также помогает дифференцировать инфекционное поражение от дегенеративных изменений и новообразований [1]. При туберкулезном поражении позвоночника обычно отсутствуют изменения в межпозвонковом диске, но могут обнаруживаться паравертебральные абсцессы, изменения задних структур позвонков, а также в процесс вовлекаются отдаленные позвонки и выявляется их деструкция [24].

При наличии гнойного СД изменения МРТ в процессе лечения часто выявляют отсутствие динамики или даже ухудшение процесса. Это приводит к ненужным хирургическим вмешательствам. Положительная динамика МРТ-картины может отсутствовать первые 4-8 недель терапии. Соответственно не рекомендуется ориентироваться на данные МРТ для оценки эффективности лечения [1, 17].

Лечение

Целью лечения СД является уничтожение возбудителя, восстановление и сохранение струк-

туры и функции позвоночника, нивелирование неврологического дефицита и облегчение боли [1, 9, 14].

Консервативная терапия

Консервативное лечение показано при отсутствии на КТ и МРТ очагов деструкции и признаков сдавления спинного мозга, что является стандартом лечения [1, 14, 16].

В отношении консервативных методов терапии разногласий нет, и в настоящее время она включает антибактериальную, иммунокорригирующую, дезинтоксикационную терапию, физиотерапию и иммобилизацию [4, 14, 25, 26]. Иммобилизация должна использоваться при значительно выраженном болевом синдроме и когда имеется риск развития нестабильности позвоночника [1, 3].

Антибактериальная терапия

На ранних стадиях СД легко поддается антибиотикотерапии. Эмпирическую антибактериальную терапию рекомендуется начинать немедленно пациентам с нарушениями гемодинамики, сепсисом, септическим шоком, при наличии прогрессирующих или тяжелых неврологических нарушений [6]. Антибиотики назначают в максимальных терапевтических дозах внутривенно, в отдельных случаях предлагается внутриаортальное введение антибиотиков [6]. В остальных случаях назначение антибактериальной терапии может быть отложено до получения результатов биопсии, так как раннее начало эмпирического лечения приводит к искажению результатов биопсии [1, 14, 16].

Эмпирическая терапия должна охватывать наиболее распространенных возбудителей СД и хорошо проникать в центральную нервную систему и кости [1, 8]. По мнению С.Е. Chenoweth [et al.] (2010), I. Moraru (2012), T. Gouliouris [et al.] (2012), K. Zarghooni [et al.] (2013), в большинстве случаев эффективными являются следующие комбинации антибиотиков для эмпирической терапии:

1. Предпочтительная схема: ванкомицин 15-20 мг/кг + цефтриаксон 2 г – внутривенно, каждые 12 ч.

2. Альтернативная схема при аллергии на пенициллины: ванкомицин 15-20 мг/кг + азтреонам 2 г – внутривенно, каждые 8 ч.

Препаратами для лечения СД в составе эмпирической терапии также являются: цефепим 6 г – в сутки внутривенно, меропенем 6 г – в сутки внутривенно [1, 5, 6, 14].

Если в результате бактериологических исследований был идентифицирован возбудитель, назначается рациональная антибиотикотерапия, которая проводится с учетом резистентности выделенного патогена к антибактериальным препаратам [8, 14].

Длительность парентеральной антибиотикотерапии составляет в среднем 2-4 недели и зависит от улучшения клинической картины, нормализации или значительного снижения СОЭ, количества лейкоцитов [1, 6]. Основанием для перехода с парентерального введения антибиотиков на пероральное может служить уровень С-реактивного белка. Если данный показатель нормализуется в первые две недели лечения, рекомендуется переход с парентерального введения антибиотиков на пероральный прием [3]. Лечение следует продолжать в течение как минимум 6-8 недель после нормализации воспалительных маркеров [5].

По мнению многих авторов, общая длительность антибактериальной терапии должна составлять от 6 недель до 3 месяцев в случае гнойного СД и до 1 года при туберкулезной этиологии заболевания [1-3, 6, 12].

Хирургическое лечение

Целями оперативного вмешательства являются ликвидация инфекционного очага, взятие биопсии для микробиологического и гистологического исследования, декомпрессия позвоночного канала со стабилизацией и восстановлением поврежденных спинальных структур [3, 5].

Большинство авторов (R. Sobottke [et al.] 2008, K. Zarghooni [et al.] 2012, S. Mann [et al.] 2004, R.M. Duarte, A.R. Vaccaro 2013) рекомендуют выполнять экстренное хирургическое вмешательство при прогрессировании неврологического дефицита, а также нестабильности и деформации позвоночника. Абсолютные и относительные показания к оперативному лечению СД представлены в таблице 1 [3, 5, 10, 15].

Однако до сих пор остаются дискуссионными вопросы с относительными показаниями к оперативному лечению при СД у пациентов с болевым синдромом и при отсутствии эффекта от консервативной терапии.

В сравнении с консервативной терапией хирургический способ лечения способствует более безопасному и быстрому снятию воспаления и болевого синдрома.

Безусловно, имплантация фиксационных

Таблица 1 – Показания к хирургическому лечению

Абсолютные показания к операции при СД	Относительные показания к операции при СД
<ol style="list-style-type: none"> 1. Выраженный неврологический дефицит 2. Сепсис 3. Значительное вовлечение в процесс кости с нестабильностью позвоночника 4. Существующая или угрожающая деформация позвоночника 5. Спинальный абсцесс 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Неконтролируемый болевой синдром 2. Отсутствие ответа на консервативную терапию 3. Неясная этиология процесса и/или предполагаемое онкологическое заболевание

материалов в инфицированную область может приводить к их колонизации и персистенции инфекции. Осложнения после установки спинальных конструкций могут отсутствовать, если во время санации инфицированной кости и окружающих тканей использовать местное введение антибиотиков. Рекомендуются применять титановые имплантаты, так как они ассоциированы с более низкой частотой рецидивов [5].

Вопрос об оптимальной хирургической тактике при СД остается дискуссионным [3, 5, 25]. Хирургическое лечение СД может проходить в один или два этапа. Если имеется неврологический дефицит, должна проводиться неотложная декомпрессия и стабилизация позвоночника, так как динамика развития неврологических осложнений зависит от скорости хирургического вмешательства. Двухэтапное вмешательство предпочтительно у пациентов без неврологического дефицита, но имеющих сопутствующую патологию [5, 7, 25]. Второй этап операции проводится спустя одну или две недели после первого [5].

Вид оперативного вмешательства зависит от уровня поражения, степени деструкции и развившихся осложнений. При этом на первом этапе операции производится удаление пораженных и некротизированных тканей посредством корпоротрансверзэктомии, дискэктомии или ламинэктомии. На втором этапе осуществляется восстановление опорной и защитной функций позвоночника [5, 25, 27-29].

По истечении времени иммобилизации пациенту назначается физиолечение, УЗТ, игло-рефлексотерапия, ЛФК. Длительное ограничение двигательной активности приводит к атрофии мышц, возвращение к нормальной жизни проводится постепенно с увеличением объема нагрузки и движений [1, 14, 25].

Заключение

Выполненный анализ литературы показал, что ранняя диагностика СД все еще остается сложной задачей, в то же время заболевание требует своевременного адекватного лечения антибактериальными препаратами и контроля за их эффективностью.

Остается также дискуссионным и не в полной мере ясным подход к хирургическому методу лечения СД при болевом синдроме (характер и интенсивность боли), что требует проведения дополнительных исследований.

Литература

1. Gouliouris, T. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management / T. Gouliouris, S. H. Aliyu, N. M. Brown // J. Antimicrob. Chemother. – 2010 Nov. – Vol. 65, suppl. 3. – P. iii11–24.
2. Спондилит: ранняя диагностика и тактика ведения / И. Ф. Хафизова [и др.] // Казан. мед. журн. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 988–993.
3. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis / R. Sobottke [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2008 Mar. – Vol. 105, N 10. – P. 181–187.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний позвоночника и спинного мозга / Ассоциация нейрохирургов России. – М., 2015. – 34 с.
5. Treatment of spondylodiscitis / K. Zarghooni [et al.] // Int. Orthop. – 2012 Feb. – Vol. 36, N 2. – P. 405–411.
6. Moraru, I. Neurological point of view Bacterial spondylodiscitis: diagnostic challenges and therapeutic strategies / I. Moraru // Romanian Neurosurgery. – 2012. – Vol. 19, N 4. – P. 299–308.
7. Гончаров, М. Ю. Оказание специализированной нейрохирургической помощи пациентам с неспецифическими гнойными заболеваниями позвоночника в условиях крупного промышленного региона / М. Ю. Гончаров, Е. Ю. Левчик // Бюл. ВШЦ СО РАМН. – 2011. – № 4, ч. 1. – С. 307–310.
8. Recommendations for diagnosis and treatment of spondylodiscitis / B. L. Fransen [et al.] // Neth. J. Med. – 2014 Apr. – Vol. 72, N 3. – P. 135–138.
9. Spondylodiscitis: evaluation of patients in a tertiary hospital

- / S. Kaya [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. – 2014 Oct. – Vol. 8, N 10. – P. 1272–1276.
10. Nonspecific pyogenic spondylodiscitis: clinical manifestations, surgical treatment, and outcome in 24 patients / S. Mann [et al.] // Neurosurg. Focus. – 2004 Dec. – Vol. 17, N 6. – P. E3.
11. Management of adult spontaneous spondylodiscitis and its rising incidence / A. Sur [et al.] // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2015 Sep. – Vol. 97, N 6. – P. 451–455.
12. Diagnosis and management of adult pyogenic osteomyelitis of the cervical spine / F. L. Jr. Acosta [et al.] // Neurosurg. Focus. – 2004 Dec. – Vol. 17, N 6. – P. E2.
13. Bacteriological features of infectious spondylodiscitis at Mohammed V Military Teaching Hospital of Rabat / A. Zohoun [et al.] // Braz. J. Microbiol. – 2012 Oct-Dec. – Vol. 43, N 4. – P. 1327–1331.
14. Vertebral osteomyelitis, discitis, and spinal epidural abscess in adults [Electronic resource] : guideline summary // Guideline Clearinghouse (NGC) : [Web site]. – 2013 Aug. – Mode of access: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/47349/vertebral-osteomyelitis-discitis-and-spinal-epidural-abscess-in-adults>. – Date of access: 24.01.2018
15. Duarte, R. M. Spinal infection: state of the art and management algorithm / R. M. Duarte, A. R. Vaccaro // Eur. Spine J. – 2013 Dec. – Vol. 22, N 12. – P. 2787–2799.
16. Ардашев, И. П. Вертебральная инфекция / И. П. Ардашев, Е. И. Ардашева // Хирургия позвоночника. – 2009. – № 2. – С. 68–78.
17. Pathogen identification in suspected cases of pyogenic spondylodiscitis / A. F. Sheikh [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2017 Mar. – Vol. 7. – P. 60.
18. Comparison of characteristics of culture-negative pyogenic spondylitis and tuberculous spondylitis: a retrospective study / C. J. Kim [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2016 Oct. – Vol. 16, N 1. – P. 560.
19. Клиническое руководство по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 22 авг. 2012 г., № 939. – Минск, 2012. – 82 с.
20. Diagnostic yield of fluoroscopy-guided biopsy for infectious spondylitis / B. J. Kim [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2013 Jan. – Vol. 34, N 1. – P. 233–238.
21. Computed tomography-guided percutaneous biopsy for vertebral osteomyelitis: a department's experience / V. Garg [et al.] // Neurosurg. Focus. – 2014 Aug. – Vol. 37, N 2. – P. E10.
22. CT-guided biopsy in suspected spondylodiscitis – the association of paravertebral inflammation with microbial pathogen detection / D. Spira [et al.] // PLoS One. – 2016 Jan. – Vol. 11, N 1. – P. e0146399.
23. CT-guided percutaneous spine biopsy in suspected infection or malignancy: a study of 214 patients / J. Rehm [et al.] // Rofo. – 2016 Dec. – Vol. 188, N 12. – P. 1156–1162.
24. Magnetic resonance imaging findings of early spondylodiscitis: interpretive challenges and atypical findings / J. A. Yeom [et al.] // Korean J. Radiol. – 2016. – Vol. 17, N 5. – P. 565–580.
25. Ближайшие результаты лечения гнойных неспецифических заболеваний позвоночника / М. Ю. Гончаров [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2005. – № 2. – С. 70–72.
26. IDSA Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults / E. F. Berbari [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2015 Sep. – Vol. 61, N 6. – P. e26–46.
27. The anterior stand-alone approach (ASAA) during the acute phase of spondylodiscitis: results in 40 consecutively treated patients / G. D'Aliberti [et al.] // Eur. Spine J. – 2012 May. – Vol. 21, suppl. 1. – P. S75–82.
28. Posterior fixation without debridement for vertebral body osteomyelitis and discitis / A. S. Mohamed [et al.] // Neurosurg. Focus. – 2014 Aug. – Vol. 37, N 2. – P. E6.
29. Fu, T. S. Minimally invasive percutaneous endoscopic discectomy and drainage for infectious spondylodiscitis / T. S. Fu, L. H. Chen, W. J. Chen // Biomed. J. – 2013 Jul-Aug. – Vol. 36, N 4. – P. 168–173.

Поступила 23.10.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. J Antimicrob Chemother. 2010 Nov;65 Suppl 3:iii11-24. doi: 10.1093/jac/dkq303
2. Khafizova IF, Popova NA, Panyukhov AG, Gumerov FR. Spondylodiscitis: early diagnosis and treatment of. Kazan Med Zhurn. 2016;97(6):988-93. (In Russ.)
3. Sobottke R, Seifert H, Fätkenheuer G, Schmidt M, Gossmann A, Eysel P. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. Dtsch Arztebl Int. 2008 Mar;105(10):181-7. doi: 10.3238/arztebl.2008.0181
4. Assotsiatsiia neirokhirurgov Rossii. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the spine and spinal cord. Moscow, RF; 2015. 34 p. (In Russ.)
5. Zarghooni K, Röllinghoff M, Sobottke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. Int Orthop. 2012 Feb;36(2):405-11. doi: 10.1007/s00264-011-1425-1
6. Moraru I. Neurological point of view Bacterial spondylodiscitis: diagnostic challenges and therapeutic strategies. Romanian Neurosurgery. 2012;19(4):299-308.
7. Goncharov MYu, Levchik EYu. Provision of specialist neurosurgical care to patients with nonspecific suppurative diseases of the spine in conditions of large industrial region. Biul VSNTs SO RAMN. 2011;(4 ch 1):307-10. (In Russ.)
8. Fransen BL, de Visser E, Lenting A, Rodenburg G, van Zwet AA, Gisolf EH. Recommendations for diagnosis and treatment of spondylodiscitis. Neth J Med. 2014 Apr;72(3):135-8.
9. Kaya S, Ercan S, Kaya S, Aktas U, Kamasak K, Ozalp H, et al. Spondylodiscitis: evaluation of patients in a tertiary hospital. J Infect Dev Ctries. 2014 Oct;8(10):1272-6. doi: 10.3855/jidc.4522
10. Mann S, Schütze M, Sola S, Piek J. Nonspecific pyogenic spondylodiscitis: clinical manifestations, surgical treatment, and outcome in 24 patients. Neurosurg Focus. 2004 Dec 15;17(6):E3.
11. Sur A, Tsang K, Brown M, Tzerakis N. Management of adult spontaneous spondylodiscitis and its rising incidence. Ann R Coll Surg Engl. 2015 Sep;97(6):451-5. doi: 10.1308/rcsann.2015.0009
12. Acosta FL Jr, Chin CT, Quiñones-Hinojosa A, Ames CP,

- Weinstein PR, Chou D. Diagnosis and management of adult pyogenic osteomyelitis of the cervical spine. *Neurosurg Focus*. 2004 Dec 15;17(6):E2.
13. Zohoun A, Akwa EN, Ochi ME, Oragwu N, Akhaddar A, Albouzidi A, et al. Bacteriological features of infectious spondylodiscitis at Mohammed V Military Teaching Hospital of Rabat. *Braz J Microbiol*. 2012 Oct-Dec;43(4):1327-31. doi: 10.1590/S1517-838220120004000013
14. Vertebral osteomyelitis, discitis, and spinal epidural abscess in adults [Electronic resource]: guideline summary. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. 2013 Aug 01. [cited 2018 Jan 24]. Available: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/47349/vertebral-osteomyelitis-discitis-and-spinal-epidural-abscess-in-adults>
15. Duarte RM, Vaccaro AR. Spinal infection: state of the art and management algorithm. *Eur Spine J*. 2013 Dec;22(12):2787-99. doi: 10.1007/s00586-013-2850-1
16. Ardashev IP, Ardasheva EI. Vertebral infection. *Khirurgiia Pozvonochnika*. 2009;(2):68-78. (In Russ.)
17. Sheikh AF, Khosravi AD, Goodarzi H, Nashibi R, Teimouri A, Motamedfar A, et al. Pathogen identification in suspected cases of pyogenic spondylodiscitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Mar;7:60. doi: 10.3389/fcimb.2017.00060
18. Kim CJ, Kim EJ, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, et al. Comparison of characteristics of culture-negative pyogenic spondylitis and tuberculous spondylitis: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2016 Oct;16(1):560.
19. Clinical guidelines for the treatment of tuberculosis and its drug-resistant forms: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' 22 avg 2012 g № 939. Minsk, RB; 2012. 82 p. (In Russ.)
20. Kim BJ, Lee JW, Kim SJ, Lee GY, Kang HS. Diagnostic yield of fluoroscopy-guided biopsy for infectious spondylitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Jan;34(1):233-8. doi: 10.3174/ajnr.A3120
21. Garg V, Kosmas C, Young PC, Togaru UK, Robbin MR. Computed tomography-guided percutaneous biopsy for vertebral osteomyelitis: a department's experience. *Neurosurg Focus*. 2014 Aug;37(2):E10. doi: 10.3171/2014.6.FOCUS14134
22. Spira D, Germann T, Lehner B, Hemmer S, Akbar MI, Jesser J, et al. CT-guided biopsy in suspected spondylodiscitis – the association of paravertebral inflammation with microbial pathogen detection. *PLoS One*. 2016 Jan;11(1):e0146399. doi:10.1371/journal.pone.0146399
23. Rehm J, Veith S, Akbar M, Kauczor HU, Weber MA. CT-guided percutaneous spine biopsy in suspected infection or malignancy: a study of 214 patients. *Rofo*. 2016 Dec;188(12):1156-1162. doi: 10.1055/s-0042-116233
24. Yeom JA, Lee IS, Suh HB, Song YS, Song JW. Magnetic resonance imaging findings of early spondylodiscitis: interpretive challenges and atypical findings. *Korean J Radiol*. 2016 Sep-Oct;17(5):565-80. doi: 10.3348/kjr.2016.17.5.565
25. Goncharov MYu, Sakovich VP, Danilov EP, Cherepanov AV, Volkov IV, Levchik EYu. Early results of treatment of purulent nonspecific diseases of the spine. *Khirurgiia Pozvonochnika*. 2005;(2):70-2. (In Russ.)
26. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. IDSA Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2015 Sep;61(6):e26-46. doi: 10.1093/cid/civ482
27. D'Aliberti G, Talamonti G, Villa F, Debernardi A. The anterior stand-alone approach (ASAA) during the acute phase of spondylodiscitis: results in 40 consecutively treated patients. *Eur Spine J*. 2012 May;21 Suppl 1:S75-82. doi: 10.1007/s00586-012-2238-7
28. Mohamed AS, Yoo J, Hart R, Ragel BT, Hiratzka J, Hamilton DK, et al. Posterior fixation without debridement for vertebral body osteomyelitis and discitis. *Neurosurg Focus*. 2014 Aug;37(2):E6. doi: 10.3171/2014.6.FOCUS14142
29. Fu TS, Chen LH, Chen WJ. Minimally invasive percutaneous endoscopic discectomy and drainage for infectious spondylodiscitis. *Biomed J*. 2013 Jul-Aug;36(4):168-74. doi: 10.4103/2319-4170.112742

Submitted 23.10.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Кубраков К.М. – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Мигунова В.А. – студентка 6 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kubakov K.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Migunova V.A. – the sixth-year medical student, 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 неврологии и нейрохирургии. E-mail: k-kubakov@yandex.ru – Кубраков Константин Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Neurology & Neurosurgery. E-mail: k-kubakov@yandex.ru –Konstantin M. Kubakov.

ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

МАЗУРЕНКО Н.Н.

Витебский областной детский клинический центр, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 23-33.

DUODENOGASTRAL REFLUX IN CHILDREN: MODERN VIEW ON THE PROBLEM

MAZURENKA M.M.

Vitebsk Regional Children's Clinical Centre, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(1):23-33.

Резюме.

В статье приведен литературный обзор по теме «Дуоденогастральный рефлюкс у детей». Обзор анализирует и суммирует современную информацию о состоянии патологии на современном этапе развития медицины у детей. Осуществлен анализ литературы по данной тематике с целью подвести итоги и ответить на вопрос: что же представляет собой дуоденогастральный рефлюкс, что он таит в себе и какие опасности несет в себе?

В работе излагаются в современном аспекте взгляды на распространенность, этиологию, патогенез, клиническую картину заболевания. Уделено внимание принципам обследования и лечения пациентов с данным состоянием. Изложены данные особенностей морфологических изменений в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта под влиянием дуоденогастрального рефлюкса у детей.

Ключевые слова: дуоденогастральный рефлюкс, желчный рефлюкс, дети.

Abstract.

The article contains literature review on the topic "Duodenogastral reflux in children". This review summarizes and analyzes modern information on the state of pathology at the present developmental stage of medicine in children. The analysis of literature on this subject has been made with the purpose to sum up the results and to answer the question - what is duodenogastral reflux, what does it comprise and what dangers does it constitute?

In this work, modern views on the prevalence, etiology, pathogenesis, and clinical picture of the disease are presented. Attention is paid to the principles of examination and treatment of patients with this condition. The data on the peculiarities of morphological changes in the mucous membrane of the upper parts of the gastrointestinal tract caused by duodenogastral reflux in children are presented.

Key words: duodenogastral reflux, bile reflux, children.

Заболевания органов пищеварения широко представлены в общей заболеваемости детей, и распространенность их постоянно увеличивается. Ведущие позиции занимают заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (60-70%), кишечника (15-20%) и гепатобилиарной системы (10-15%) [1]. Хронизация и продолжительное течение этих заболеваний приводят к значительному снижению качества жизни больных и влечет длительное и затратное медикаментозное лече-

ние. Позднее выявление и лечение этих заболеваний в детском возрасте часто ведут к развитию хронической патологии у взрослых [2].

В проявлении нарушений деятельности клапанных аппаратов особое внимание уделяется дуоденогастральному рефлюксу (ДГР). В последнее время отмечается отчетливая тенденция в сторону увеличения распространенности ДГР. Особое значение придается проблеме не только высокой распространенности, но и риска развития

сопутствующей патологии, утяжеления течения, атипичности клинической картины, высокой частоты рецидивов, ухудшения качества жизни [3].

В мире наблюдается тенденция к росту распространенности пищевода Баррета в 6 раз. В развитых странах заболеваемость составляет 376 на 100 000 населения. Из-за негативного влияния желчного рефлюкса на слизистую оболочку пищевода, желудка с высоким риском развития пищевода Барретта, кишечной метаплазии, аденокарциномы следует важное медико-социальное значение данной патологии [4]. Отсутствие акцентирования внимания на симптоматике при легких формах болезни с последующей низкой обращаемостью пациентов, разнообразие клинических проявлений, отсутствие широкомасштабных эпидемиологических исследований занижают истинный уровень заболеваемости [2, 5].

Первичный ДГР как самостоятельная патология встречается редко. Он выявляется на фоне других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прежде всего гастродуоденальной патологии. Однозначные и истинные диагностические критерии выявить достаточно тяжело, т.к. для проявления желчного рефлюкса характерен полиморфизм клинической картины. Для ДГР типично преобладание диспептических симптомов: отрыжки воздухом или кислым, тошноты, изжоги, рвоты желчью, горечи во рту, часто не проходящей или усиливающейся на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) [3]. Горечь во рту появляется вследствие заброса желчи в пищевод и далее в ротовую полость, т.е. наблюдается дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР). Такое явление возникает при нарушении моторики органов желудочно-кишечного тракта, в частности при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). ДГР или ДГЭР проявляется как патологическое состояние на фоне определенных заболеваний: у больных после холецистэктомии и гастрэктомии, при функциональных расстройствах органов пищеварения и ГЭРБ.

Распространенность ДГР среди детского населения на данном этапе развития медицины точно не определена, что и обуславливает особую значимость проблемы [5].

Появлению ДГР сопутствуют как функциональные нарушения в виде несостоятельности сфинктерного аппарата, из-за чего дуоденальное содержимое свободно достигает желудка и пищевода, антродуоденальной дисмоторики вследствие нарушения координации между ан-

тральным, пилорическим отделами желудка и 12-перстной кишкой (ДПК), так и разрушение анатомической целостности желудка после частичных гастрэктомий. Ряд исследователей выявляет билиарный гастрит у пациентов на фоне оперативных вмешательств на желудке и желчевыводящих путях, также при изменениях моторики верхних отделов ЖКТ без операции в анамнезе [6]. Следует отметить, что тип операций в виде холецистэктомии, резекции желудка с нарушением целостности сфинктерного аппарата не распространен в детской практике [7].

Из-за своего сложного состава, контактируя со слизистой оболочкой желудка, рефлюксат вызывает определенные изменения. В его состав входят желчные кислоты, секрет поджелудочной железы, лизолецитин, а также соляная кислота и ферменты желудочного сока, которые становятся более агрессивными вследствие снижения защитных свойств слизистой оболочки вышеуказанными факторами [8].

При анализе морфологических изменений в биоптатах слизистой оболочки желудка выявление *H. pylori* при ДГР происходит реже. У *H. pylori*-положительных лиц отмечалась обратная зависимость между частотой рефлюкса и количеством бактерий. Исследователи заключили, что у инфицированных *H. pylori* ДГР приводит к постепенному снижению количества микроорганизмов со слизистой оболочки, что вызывает изменение морфологической картины в виде уменьшения активности гастрита (снижается степень инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами), а затем и хронического воспаления [2, 9, 10].

Возрастные ограничения для применения многих методов исследования в детском возрасте, низкая доступность некоторых методов диагностики, низкая обращаемость и протекание ДГР под маской другой патологии дают основание думать, что истинная заболеваемость среди детей значительно выше [5, 11].

Таким образом, мы имеем дело с интересной и неоднозначной патологией, при которой ряд авторов считает наличие ДГР одним из вариантов пищеварения [12], а другие исследователи приводят негативное влияние дуоденального рефлюксата на слизистую оболочку желудка и пищевода [7]. Исследование клинической симптоматики во взаимосвязи с морфологическими изменениями и под влиянием *H. pylori* представляет научный интерес с целью выработки

диагностических рекомендаций и определенной тактики лечения. Влияние ДГР на верхние отделы пищеварительного тракта с развитием характерных изменений остается малоизученным. Из-за отсутствия единого мнения по проблеме ДГР при гастродуоденальной патологии выделяется значимость изучения данного патологического состояния, особенно у детей, с целью раннего выявления и профилактики выраженных изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Определение дуоденогастрального рефлюкса

ДГР – патологическое состояние, обусловленное нарушением моторной и эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в полость желудка дуоденального содержимого, что приводит к повреждению слизистой оболочки желудка с развитием эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений [7, 13].

ДГР включает в себе ретроградный заброс щелочного дуоденального содержимого в полость желудка с развитием «реактивного» рефлюкс-гастрита. ДГР с клинической точки зрения подразделяется на первичный (нарушение моторики) и вторичный (в связи с оперативным вмешательством). Часто повторяющийся рефлюкс желчи и составных частей панкреатического секрета в полость желудка является вкупе с *H. pylori* одним из ведущих этиологических факторов развития хронического гастрита (ХГ) как в детском возрасте, так и во взрослом [14].

Распространенность ДГР

Врачи-эндоскописты визуализируют ДГР во время исследования в 48,9%, особенно в молодом возрасте, но приходят к выводу, что это реакция регургитации на фоне проведения процедуры, или это физиологический процесс, или сопутствующее заболевание, осложняющее основную патологию [15]. У 8-12% здоровых молодых людей без изменений в слизистой оболочке желудка и ДПК заброс дуоденального содержимого в полость желудка – явление редкое и кратковременное, при этом объёмы незначительны [16]. Достоверных сведений о забросе дуоденального содержимого в желудок у здоровых детей в доступной литературе не встречается.

Литературные источники приводят противоречивые данные о связях пола, возраста и частоты встречаемости ДГР. Наиболее часто рефлюкс регистрируется у девочек, и с возрастом частота встречаемости увеличивается [17]. А.М. Тухваттулин (2002) утверждает, что ДГР преимущественно выявляется у девочек в 20,7%, а у мальчиков – в 13,7% случаев. Выявлена зависимость частоты выявления ДГР от пола и возраста. У мальчиков и девочек наблюдался рост патологии с возрастом, но у девочек нарушения встречались чаще.

Ряд исследователей приходят к мнению, что существует взаимосвязь между характером патологии и ДГР: рефлюкс чаще присутствует при распространенных формах гастрита и дуоденита, в особенности при язвенной болезни ДПК и желудка. Педиатры подчеркивают достоверную зависимость патологического заброса дуоденального содержимого в желудок от периода заболевания: при обострении рефлюкс наблюдается чаще, чем в период ремиссии [18].

Этиология и патогенез ДГР

ДГР представляет собой определённое патологическое состояние, влекущее за собой заброс содержимого двенадцатиперстной кишки в полость желудка с последующим агрессивным влиянием из-за постоянной травматизации слизистой оболочки желудка компонентами рефлюксата. ДГР считается одним из важнейших патогенетических факторов рефлюкс-гастрита в связи с тем, что степень тяжести рефлюкс-гастрита напрямую зависит от степени дуоденогастрального рефлюкса [19].

В педиатрической практике декомпенсированный ДГР, как правило, рассматривается в качестве самостоятельного первичного патологического состояния, ассоциированного в трети случаев с развитием «реактивного» *H. pylori*-негативного ХГ (исключением являются случаи оперативного вмешательства (напр. пилоростеноз). Этиологически выделяют первичный ДГР (вызванный нарушениями моторики верхних отделов пищеварительного тракта) и вторичный (индуцированный хирургическими вмешательствами (напр. гастроэктомию по Бильрот-II или холецистэктомию) [20].

Ведущей причиной появления ДГР считается недостаточность привратника (функциональная, затем – анатомическая), нарушения

моторно-эвакуаторной функции ДПК, отсутствие согласованных действий между привратником и ДПК [21], изменение внутриполостного давления в желудке и ДПК из-за преобладающего повышения давления в ДПК [22]. Значимость определенных этиологических факторов ДГР может быть различной при различных заболеваниях.

Ведущие механизмы развития ДГР:

- несостоятельность сфинктеров: дуоденальное содержимое беспрепятственно проникает в полость желудка и пищевода;
- изменение согласованной деятельности между антральным, пилорическим отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой;
- разрушение естественного антирефлюксного барьера (после частичной гастрэктомии) [7].

Кроме этого, большое значение в появлении ДГР имеет врожденная патология кишечника, поджелудочной железы, сосудистой системы в виде мембран тонкого кишечника, синдрома Ледда, синдрома верхней брыжеечной артерии и ряда других изменений [23].

При развитии ДГР патогенетическое значение имеют:

- повреждающее действие панкреатических ферментов (трипсина), желчных кислот (лизолецитина) на слизистую оболочку желудка, пищевода, ротовой полости, приводящее к разрушению защитного муцинового барьера слизистой оболочки желудка, пищевода;
- обратная диффузия водородных ионов в подслизистый слой желудка;
- повреждение желчными кислотами рефлюктата мембран клеток эпителия, вследствие чего клетки становятся более чувствительными к факторам агрессии – соляной кислоте, пепсину, НР.

Исследования доказали, что желчные кислоты, лизолецитин являются высокотоксичными соединениями для клеточных мембран. Желчные кислоты, контактируя со слизистой оболочкой желудка, пищевода, приводят к снижению количества фосфолипидов слизи, потере гидрофобных свойств и растворению защитного слоя, угнетению синтеза простагландинов и ингибированию процессов регенерации и репарации [24]. При кислой реакции желудочного содержимого происходит присоединение протона водорода к желчным кислотам и поступление по градиенту концентрации в межклеточное пространство с последующим развитием воспаления, кровообращения, регионарного тромбо-геморрагического синдрома, эрозивно-язвенных поражений и

моторно-эвакуаторных нарушений [25]. Вследствие ДГР происходит изменение электрического потенциала клеток и повышенное выделение гистамина с последующей стимуляцией гастрин-продуцирующих клеток и увеличение синтеза соляной кислоты [26].

Решающее негативное влияние на слизистую оболочку вышележащих отделов ЖКТ принадлежит желчным кислотам и гиперацидности желудочного сока, влекущим за собой воспаление слизистой оболочки пищевода, желудка с развитием эрозивно-язвенных повреждений в виде эрозивного рефлюкс-эзофагита, эрозивного гастрита.

Желчные кислоты, являющиеся основным компонентом желчи, рассматриваются как ведущий повреждающий фактор: обладая детергентными свойствами, вызывают солубилизацию липидов мембран поверхностного эпителия, причем патогенное действие зависит от концентрации, конъюгации, гидроксирования и кислотности желудочного сока [27]. При кислой реакции желудочного сока (рН 2-4) происходит повреждение слизистой оболочки тауриновыми конъюгатами, глициновые конъюгаты в данных условиях преципитируют и становятся безвредными, а при щелочной реакции желудочного сока (характерно для культивированного желудка, когда $\text{pH} > 7$) неконъюгированные желчные кислоты обладают более значительным негативным действием [28].

D. Nehra с соавторами (1999 г.) доказал, что тауриновые конъюгаты могут приводить к появлению метаплазии и дисплазии в слизистой оболочке пищевода [29]. Желчные кислоты проникают в эпителиальные клетки в жирорастворимой форме (для конъюгированных кислот при рН от 2 до 4), причем внутриклеточные концентрации могут превосходить внеклеточные в 8 раз, что сопровождается увеличением проницаемости мембран, повреждением межклеточных контактов и некрозом. Выраженность изменений в клетках находится в зависимости от концентрации кислот и от времени экспозиции со слизистой оболочкой желудка и пищевода [30].

Представляют интерес данные, свидетельствующие о том, что ДГЭР приводит к появлению цилиндрической метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода, развитию пищевода Баррета и аденокарциноме. Исследователи отметили, что ДГР с кислым компонентом приводит к активному росту слизистых клеток и сопровождается

нарастанием возможности появления опухолевых эпителиальных клеток. Данная метаплазия связана с хроническим воспалением на фоне ГЭР или хеликобактерной инфекции [31]. Некоторые подвергают критике взаимное влияние ДГР и *H. pylori* или, наоборот, говорят о росте обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* [32].

Т. Matsuhisa и соавт. (2013) в своей работе показали, что развитие кишечной метаплазии представляет риск при наличии повышенных концентраций желчных кислот в желудке у *H. pylori*-негативных пациентов [33]. Таким образом, желчные кислоты приводят не только к воспалительным изменениям в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но и заключают в себе метапластический потенциал.

В 1978 г. С.А. Pellegrini заметил, что чаще поражение дыхательной системы возникает при ДГЭР, чем при кислой составляющей рефлюкса. Последующие клинические наблюдения подтвердили данные экспериментальных исследований, и был сделан вывод, что ДГЭР является причиной возникновения рецидивирующего катарального фарингита [34] и пароксизмального ларингоспазма [35]. Получаем, что влияние желчных кислот с развитием патологических изменений не ограничивается слизистой оболочкой желудка и пищевода.

Особенности клинических проявлений ДГР

Гастроэнтерологи встречаются с моторно-эвакуаторными нарушениями в пищеварительном тракте чаще в сочетании с различной патологией, что является причиной обращения пациентов за помощью в поликлинику и стационар.

Как самостоятельная патология ДГР встречается редко, преимущественно он выявляется на фоне других заболеваний ЖКТ, прежде всего гастродуоденальной патологии, что влияет на клиническую картину рефлюкса, в преобладающей степени маскируя ее.

Нарушение моторики желудка и замедление эвакуации приводят к появлению желтого налета на языке, горечи во рту, отрыжки воздухом или кислым, тошноты, реже – рвоты желчью, изжоги, часто не проходящей или усиливающейся на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) [36].

Боли в животе носят периодический характер, чаще схваткообразный, иногда провоцируются физической нагрузкой, стрессовыми си-

туациями. В отличие от «классического» кислого рефлюкса, проявляющегося изжогой, регургитацией и дисфагией, связь ДГР с соответствующими симптомами определена слабее, но чаще, чем при кислом рефлюксе, выявляются симптомы диспепсии. Также возможно предъявление жалоб пациентов на боль в эпигастриальной области, усиливающуюся после еды, и в редких случаях достаточно выраженную [3]. Данные симптомы возникают вследствие развития на фоне ДГР гастрита. Несостоятельность сфинктерного аппарата, нарушение антродуоденальной моторики (изменение согласованных действий между антральным, пилорическим отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой), а также резекция части желудка, приводящая к уничтожению естественного сфинктерного аппарата, ведут к развитию желчного рефлюкса и являются важными факторами анамнеза, определение которых помогает установлению верного диагноза [37].

Диспепсические явления заключают в себе: снижение аппетита, упорную тошноту (из-за повышения внутридуоденального давления), отрыжку воздухом, пищей, изжогу, иногда рвоту с примесью желчи.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) часто сосуществует с ДГР. Попадание значительных объемов желчи в желудок из двенадцатиперстной кишки может сопровождаться попаданием её в пищевод. Это ДГЭР. При данном состоянии могут появиться более глубокие повреждения слизистой оболочки пищевода вследствие повреждающего действия желчных кислот, находящихся в рефлюктате. Горечь во рту появляется из-за заброса желчи в верхние отделы пищеварительного тракта и в ротовую полость, т.е. наблюдается явление как ДГЭР. Часто горечь во рту совместно с рвотой желчью, отрыжкой, плохой переносимостью жирной пищи, диспепсией (боль и дискомфорт в эпигастриальной области) связывают с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Для нее характерно наличие желчной колики, которая возникает вследствие блокирования камнем пузырного протока и обусловлена перерастяжением стенки желчного пузыря вследствие повышения давления и спастического сокращения сфинктера Одди или пузырного протока. Желчная колика может сопровождаться тошнотой и рвотой [38]. Причем в данной ситуации регулярные симптомы диспепсии, которую пациент связывает с употреблением жирной пищи, должны быть четко разграничены от билиарной колики. Такая дис-

пепсия может сопровождаться горечью во рту, изжогой, вздутием живота, избыточным газообразованием, запором или диареей. Вероятнее, что эта «неспецифическая» диспепсия не связана с ЖКБ, а характерна для широко распространенных заболеваний – ГЭРБ и функциональных расстройств ЖКТ [2].

Современные методы диагностики ДГР

Рентгенологические методы

Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки позволяет не только выявить признаки воспалительных изменений, но и оценить степень нарушения моторики этих отделов и провести диагностику выраженности гастропареза, бульбозастаза, пилороспазма. Наличие и высота заброса могут быть определены рентгенологически. Рентгенологическое исследование двигательной функции желудочно-кишечного тракта отличается функциональностью и возможностью визуального наблюдения.

Для диагностики стенотических изменений, врожденных пороков, дивертикулов двенадцатиперстной кишки рентгенологический метод является методом выбора. Данный метод может использоваться при наличии противопоказаний к эндоскопии. Недостатком метода является ограниченное применение, особенно у детей, высокая лучевая нагрузка, кратковременность, отсутствие физиологичности вследствие возможности провокации ДГР контрастом, высокий риск обструкции при выраженных нарушениях моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностическая ценность снижается при наличии воспалительных, эрозивных, неглубоких язвенных изменений [39].

Эндоскопические методы

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) обладает высокой специфичностью для выявления дуоденогастрального рефлюкса. Этот метод может успешно применяться как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара. При ЭГДС оценивается желудочное содержимое, характер слизистой оболочки, ее цвет, степень выраженности и распространенность гиперемии, наличие на поверхности эрозий, язв, наложений фибрина, состоятельность сфинктерного аппарата, сосудистый рисунок, выявить осложнения заболевания. Для ДГР характерны эритема слизистой оболочки желудка, наличие желчи в желудке, утолщение

складок желудка, эрозии, атрофия слизистой оболочки желудка, петехии, кишечная метаплазия и полипы желудка. Эндоскопическими признаками нарушения моторной функции ДПК являются наличие дуоденогастрального рефлюкса (постоянный заброс желчи в желудок; объем желудочного содержимого увеличен; зияние привратника; окрашивание слизистой «озерца» в желто-зеленый цвет; желтый оттенок желудочной слизи; луковица ДПК заполнена желчью), зияние привратника и расширение просвета кишки. При проведении эндоскопического исследования есть возможность дать оценку желудочному содержанию, произвести забор содержимого для биохимического анализа, выполнить забор материала для морфологического исследования. Определение в полости желудка мутной жидкости зеленого цвета устанавливает наличие ДГР, что позволяет в совокупности с данными о состоянии слизистой оболочки желудка судить о степени тяжести рефлюкс-гастрита [40].

В макропрепаратах при рефлюкс-гастрите определяются типичные изменения в виде фовеолярной гиперплазии, отека слизистой оболочки желудка, пролиферация гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления. Фовеолярная гиперплазия представляет собой распространение слизистых клеток. При рефлюкс-гастрите она охватывает исключительно поверхностный эпителий и этим отличается от гастрита типа В (хеликобактерного), для которого характерна гиперплазия поверхностного и ямочного эпителия слизистой оболочки желудка. Эпителий становится резко уплощенным, базофильным, насыщенным РНК и почти не содержащим слизи. В клетках эпителия отмечается грубая вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер, некробиоз и некроз, который считается началом образования эрозий. Со временем нарастают атрофические изменения, сопровождающиеся прогрессированием пролиферативных процессов и развитием дисплазии различной степени выраженности, что увеличивает риск малигнизации [41].

Функциональные методы

рН-метрия позволяет судить о моторной активности по изменениям уровня рН антрального отдела желудка. рН-метрия как кратковременная, так и суточная позволяет оценить профиль внутрижелудочной рН и высоту рефлюкса. При этом определяется рН в теле желудка и антральном отделе. В пользу ДГР свидетельствует ощелачи-

вание или быстрое повышение pH в антральном отделе выше 4,0, не связанное с приемом пищи или поступлением слюны. Положительными свойствами метода является возможность зафиксировать щелочную составляющую рефлюкса, определить продолжительность, частоту, уровень заброса, изменяемость кислотности в антральном и фундальном отделах желудка [42].

Антродуоденальная манометрия позволяет собрать данные о моторной функции желудка с регистрацией внутрипросветного давления, оценкой перистальтической активности смежных отделов ЖКТ. В основе метода лежит регистрация данных, полученных с датчиков, размещенных в просвете пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Необходимость выполнять определенные действия и команды оператора (спокойно лежать, произвести глоток) подразумевает налаживание полного контакта с обследуемым, тогда исследование приведет к успеху [43].

Электрогастрография – это метод регистрации биопотенциалов желудка, отражающих его двигательную функцию при помощи прибора электрогастрографа.

Все данные регистрируются с накожных электродов, фиксированных к правому предплечью и правой голени, электрод сравнения закрепляется на левой голени. Процедура состоит из двух этапов длительностью по 40 минут, включающих исследование натощак, после 10-12-часового голода (ночной период) и начинающееся через 5-6 минут после наложения электродов, а также исследование после приема пробного завтрака (200 мл теплого чая, 10 г глюкозы, 100 г белого хлеба). Методика предполагает возможность выполнять исследование в течение суток, а также проводить совместную электрогастроэнтерографию и pH-метрию [44]. Преимущество составляет простота выполнения для пациента и врача, возможность многократного применения, отсутствие инвазивности.

Радионуклидная билиарная скintiграфия с меченым радиоизотопом технеция применяется в условиях стационара, однако до настоящего времени имеет ряд преимуществ перед другими методами, так как является неинвазивным, физиологическим методом определения ДГР, и эти препараты метаболизируются так же, как и билирубин.

Исследования, проведенные в последние годы, показали наличие корреляции между тяжестью гистологических изменений на слизистой оболочке желудка и наличием ДГР на скintiграфии [45].

Другие методы диагностики

Гидросонография – ультразвуковой метод исследования желудка, двенадцатиперстной кишки с использованием искусственного контрастирования путем приема внутрь 250-300 мл негазированной воды комнатной температуры. Когда происходит заброса щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки в кислую среду желудка, на эхограммах периодически, соответственно забросу в желудок дуоденального содержимого, регистрируется ретроградное движение пузырьков газа (эхогенных участков) и жидкости от привратника к телу желудка. Неоспоримым достоинством метода является неинвазивность, доступность, непосредственная оценка скорости и направления движения жидкости. Недостатком является выполнение преимущественно в горизонтальном положении, невозможность длительной фиксации активности ЖКТ. Известен способ определения степени тяжести рефлюкс-гастрита путем ультразвукового исследования. Он позволяет дифференцировать три степени ДГР в зависимости от высоты заброса жидкости из луковицы двенадцатиперстной кишки в просвет желудка. Метод позволяет косвенно судить о степени тяжести рефлюкс-гастрита [46].

Из методов диагностики билиарного рефлюкса наиболее точной, является фиброоптическая спектрофотометрия (Bilitec, 2000), основанная на определении абсорбционного спектра билирубина [47].

Выявление и решение технических и методологических проблем pH-мониторинга привело к разработке нового метода исследования – многоканальной внутрипросветной импедансометрии. В основе метода лежит регистрация изменений электропроводности пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, возникающих при движении по нему ретроградных болюсов в процессе рефлюкса. Она предназначена главным образом для установления факта наличия рефлюкса в пищевод (ГЭР, ДГЭР), желудок (ДГР).

Совмещение импедансометрии и pH-метрии носит название комбинированного внутрипросветного многоканального импеданс-pH-мониторинга. Данная технология позволяет наряду с кислыми выявлять слабокислые и слабощелочные, а также жидкие и газовые, смешанные (газовоздушные) рефлюксы, оценить уровень распространения рефлюкса и длительность воздействия желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода [40].

Принципы лечения ДГР у детей

Терапия ДГР и РГ включает в себе применение прокинетиков, антацидов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), ингибиторов протонной помпы (ИПП), сорбентов и цитопротекторов. Лечение заключается в нейтрализации раздражающего действия компонентов дуоденального содержимого на слизистую оболочку желудка и пищевода (в случае УДХК, сорбентов и цитопротекторов), на нормализацию моторики ЖКТ (прокинетиков).

Терапия, подавляющая кислотопродукцию, может быть эффективна в снижении повреждающего действия соляной кислоты и желчи. Подавление кислотопродукции с применением ИПП эффективно снижает как кислотный, так и желчный рефлюкс. Кроме ИПП, у больных РГ применяются антациды, которые обладают свойством нейтрализации кислотности желудочного сока и эффектом сорбента, благодаря чему адсорбируются желчь и лизолецитин [48].

В качестве прокинетиков для восстановления моторики ЖКТ и устранения ДГР применяют антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид (D2-антагонист и 5-НТ4-агонист) и домперидон (D2-антагонист). Антагонисты дофаминовых рецепторов повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают сократительную способность желудка и препятствуют его релаксации, ускоряют эвакуацию из желудка и улучшают антродуоденальную координацию, способствуя тем самым устранению ДГР. Предпочтение отдается домперидону из-за того, что метоклопрамид проникает через гематоэнцефалический барьер и может вызывать большое количество побочных эффектов: мышечный гипертонус, гиперкинезы, сонливость, беспокойство, депрессию, а также эндокринные нарушения (гиперпролактинемия, галакторея).

УДХК проявляет цитопротекторный эффект при развитии рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита. Влияние УДХК заключается в переходе желчных кислот в водорастворимую форму, благодаря чему снижается негативное влияние рефлюксата, и ведет к улучшению клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки желудка и слизистой пищевода [49].

Заключение

Таким образом, ДГР как патологический рефлюкс осложняет течение многих функциональных и органических заболеваний ЖКТ, является одним из факторов, способствующих возникновению изменений в слизистой оболочке желудка и пищевода, а его клинические проявления не позволяют своевременно диагностировать ДГР и предотвратить его последствия. Поэтому с целью точной диагностики и лечения ДГР необходимо выработать наиболее оптимальные схемы и подходы.

Литература

1. Мазурин, А. В. Современные представления о патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей / А. В. Мазурин, В. А. Филин, Л. Н. Цветкова // Педиатрия. – 1997. – № 1. – С. 5–7.
2. Лапина, Т. Л. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога / Т. Л. Лапина, А. О. Буевров // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – № 3. – С. 18–24.
3. Звягинцева, Т. Д. Дуоденогастральный рефлюкс в практике врача-гастроэнтеролога: очевидные опасности и скрытая угроза / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. – 2012. – № 1. – С. 11.
4. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males / F. Banki [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005 Mar. – Vol. 100, N 3. – P. 560–567.
5. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents / D. Hermans [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2003 Sep. – Vol. 162, N 9. – P. 598–602.
6. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis / C. C. Vere [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2005. – Vol. 46, N 4. – P. 269–274.
7. Бабак, О. Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1. – С. 28–30.
8. Ткаченко, Е. И. Клинические и функционально-морфологические особенности хронического рефлюкс-гастрита / Е. И. Ткаченко, В. Ю. Голофеевский, О. А. Саблин // Рос. гастроэнтерол. журн. – 1999. – № 1. – С. 9–17.
9. Hanninen, M. L. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts / M. L. Hanninen // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1991 Jun. – Vol. 10, N 6. – P. 515–518.
10. Лапина, Т. Л. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Т. Л. Лапина, И. М. Каргавенко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 51–57.
11. Хавкин, А. И. Инструментальная диагностика функциональных нарушений верхних отделов ЖКТ / А. И. Хавкин, А. Н. Гуреев // Функциональные расстройства моторной деятельности верхних отделов ЖКТ у детей. – М., 2012. – С. 26–36.
12. Папко, С. Б. Дуоденогастральный рефлюкс и хрониче-

- ский гастрит у детей и подростков / С. Б. Папко, И. А. Сивцов // *Здравоохранение*. – 2006. – № 10. – С. 13–16.
13. Тарасюк, Б. А. Возможности гидросонографии в оценке моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / Б. А. Тарасюк, Т. А. Гридина // *Перинатология и педиатрия*. – 2012. – № 2. – С. 24–26.
14. Место урсодезоксихолевой кислоты в лечении дуоденогастрального рефлюкса у детей / А. А. Нижевич [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. – 2012. – № 12. – С. 12–16.
15. Состояние слизистой оболочки желудка у больных с дуоденогастральным рефлюксом / Е. С. Лапченко [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. – 2010. – № 9. – С. 28–32.
16. Физиология и патология сфинктерных аппаратов пищеварительной системы : материалы 2-го всесоюз. симп., (Томск, 16–18 июня 1988 г.). – Томск, 1989. – 197 с.
17. Современные аспекты диагностики заболеваний гастро-дуоденальной зоны у детей / З. В. Нестеренко [и др.] // *Укр. мед. альм.* – 2009. – Т. 12, № 9. – С. 133–134.
18. Тухватгулин, А. М. К вопросу о рефлюксной болезни у детей / А. М. Тухватгулин, А. П. Пирогов // *Казан. мед. журн.* – 2002. – Т. 83, № 1. – С. 33–34.
19. Минушкин, О. Н. Хронический гастрит / О. Н. Минушкин, И. В. Зверков // *Лечащий врач*. – 2003. – № 5. – С. 24–31.
20. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection / E. De Corso [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007 Jun. – Vol. 245, N 6. – P. 880–885.
21. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents / D. Hermans [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2003 Sep. – Vol. 162, N 9. – P. 598–602.
22. Витебский, Я. Д. Основы клапанной гастроэнтерологии / Я. Д. Витебский. – Челябинск : Юж.-Урал. кн. изд-во, 1991. – 303 с.
23. Маев, И. В. Болезни двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев, А. А. Самсонов. – М. : Медпресс-информ, 2005. – 512 с.
24. Duane, W. C. Mechanisms by which bile salt disrupts the gastric mucosal barrier in the dog / W. C. Duane, D. M. Wiegand // *J. Clin. Invest.* – 1980 Nov. – Vol. 66, N 5. – P. 1044–1049.
25. Белова, Е. В. Характеристика агрессивно-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастро-дуоденальной зоны / Е. В. Белова, Я. М. Вахрушев // *Терапевт. архив*. – 2002. – № 2. – С. 17–20.
26. Вахрушев, Я. М. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки / Я. М. Вахрушев, Е. В. Никишина // *Рос. гастроэнтерол. журн.* – 1998. – № 3. – С. 22–29.
27. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanisms of injury, and clinical relevance / H. J. Stein [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1999 Jan-Feb. – Vol. 46, N 25. – P. 66–73.
28. Kauer, W. K. Role of acid and bile in the genesis of Barrett's esophagus / W. K. Kauer, H. J. Stein // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* – 2002 Feb. – Vol. 12, N 1. – P. 39–45.
29. Toxic bile acids in gastro-esophageal reflux disease: influence, of gastric acidity / D. Nehra [et al.] // *Gut*. – 1999 May. – Vol. 44, N 5. – P. 598–602.
30. Pathogenesis of adenocarcinoma induced by gastrojejunostomy in wistar rats: role duodenogastric reflux / K. Kondo [et al.] // *Carcinogenesis*. – 1995. – Vol. 16, N 8. – P. 1747–1751.
31. Cell proliferation in type C gastritis affecting the intact stomach / J. E. Dowall [et al.] // *Clin. Pathol.* – 2000 Oct. – Vol. 53, N 10. – P. 784–787.
32. Effect of bile reflux on gastric mucosal lesion in patients with dyspepsia or chronic gastritis / S. L. Chen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2005 May. – Vol. 11, N 18. – P. 2843–2837.
33. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases / T. Matsuhisa [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2013 Sep. – Vol. 25, N 5. – P. 519–525.
34. Poelmans, J. The role of (duodeno)gastroesophagopharyngeal reflux in unexplained excessive throat phlegm / J. Poelmans, L. Feeusfra, J. Tack // *Dig. Dis. Sci.* – 2005 May. – Vol. 50, N 5. – P. 824–832.
35. Poelmans, J. Paroxysmal laryngospasm: a typical but underrecognized supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux? / J. Poelmans, J. Tack, L. Feenstra // *Dig. Dis. Sci.* – 2004 Nov-Dec. – Vol. 49, N 11/12. – P. 1868–1874.
36. Vaezi, M. F. Double reflux: double trouble / M. F. Vaezi, J. E. Richter // *Gut*. – 1999 May. – Vol. 44, N 5. – P. 590–592.
37. Значение суточного pH-мониторирования в диагностике рефлюксной патологии желудочно-кишечного тракта / С. В. Панько [и др.] // *Биологические ритмы : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Брест, 11–12 окт. 2012 г. – Брест, 2012.* – С. 147–149.
38. Гастроэнтерология : нац. рук. / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
39. Григорьев, П. Я. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко. – М. : Медицина, 1996. – 515 с.
40. A study of diagnosis of primary biliary reflux gastritis / J. K. Lin [et al.] // *Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi.* – 2003 Feb. – Vol. 42, N 2. – P. 81–83.
41. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – М. : Триада-Х, 1998. – 496 с.
42. Селезнева, Э. Я. Внутривентрикулярная pH-метрия в оценке секреторных и моторных нарушений желудка / Э. Я. Селезнева // *Рос. гастроэнтерол. журн.* – 1998. – № 4. – С. 69–72.
43. Clinical relevance of antroduodenal manometry / M. A. Verhagen [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999 May. – Vol. 11, N 5. – P. 523–528.
44. Multichannel electrogastrigraphy (EGG) in normal subjects: a multicenter study / H. P. Simonian [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2004 Apr. – Vol. 49, N 4. – P. 594–601.
45. Comparative evaluation of scintigraphy and upper gastrointestinal tract endoscopy for detection of duodenogastric reflux / B. R. Mittal [et al.] // *Ann. Nuc. Med.* – 1994 Aug. – Vol. 8, N 3. – P. 183–186.
46. Лемешко, З. А. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка : руководство / З. А. Лемешко, З. М. Османова. – М. : Гэотар-Медиа, 2009. – 80 с.
47. Kawiorski, W. Current diagnosis of gastroduodenal reflux and biliary gastritis / W. Kawiorski, R. M. Herman, J. Legutko // *Przegl. Lek.* – 2001. – Vol. 58, N 2. – P. 90–94.
48. Rabepazole combined with hydrotalcite is effective for

patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy / H. Chen [et al.] // Can. J. Gastroenterol. – 2010 Mar. – Vol. 24, N 3. – P. 197–201.

49. The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal

growth factor in patients with bile reflux gastritis / M. Ozkaya [et al.] // Turk. J. Gastroenterol. – 2002 Dec. – Vol. 13, N 4. – P. 198–202.

Поступила 28.09.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Mazurin AV, Filin VA, Tsvetkova LN. Modern ideas of the pathology of the upper gastrointestinal tract in children. *Pediatrica*. 1997;(1):5-7. (In Russ.)
2. Lapina TL, Bueverov AO. Bitter taste in the mouth: interpretation gastroenterologist. *Klin Perspektiv Gastroenterologii i Hepatologii*. 2013;(3):18-24. (In Russ.)
3. Zvyagintseva TD, Chernobay AI. Duodenogastric reflux in the practice of the gastroenterologist: the obvious danger and hidden threat. *Zdorov'ia Ukraïni Gastroenterologii i Hepatologii Koloproktologii*. 2012;(1):11. (In Russ.)
4. Banki F, Demeester SR, Mason RJ, Campos G, Hagen JA, Peters JH, et al. Barrett's esophagus in females: a comparative analysis of risk factors in females and males. *Am J Gastroenterol*. 2005 Mar;100(3):560-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40962.x
5. Hermans D, Sokal EM, Collard JM, Romagnoli R, Buts JP. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2003 Sep;162(9):598-602. doi: 10.1007/s00431-003-1259-y
6. Vere CC, Cazacu S, Comănescu V, Mogoantă L, Rogoveanu I, Ciurea T. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2005;46(4):269-74.
7. Babak OYa. Bile reflux: current views on pathogenesis and treatment. *Suchasna Gastroenterologii*. 2003;(1):28-30. (In Russ.)
8. Tkachenko EI, Golofeevskiy VYu, Sablin OA. Clinical and functional-morphological features of chronic reflux-gastritis. *Ros Gastroenterol Zhurn*. 1999;(1):9-17. (In Russ.)
9. Hanninen ML. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to different bile salts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991 Jun;10(6):515-8.
10. Lapina TL, Kartavenko IM. Ursodeoxycholic acid: effect on the mucosa of the upper gastrointestinal tract. *Ros Zhurn Gastroenterologii i Hepatologii Koloproktologii*. 2007;17(6):51-7. (In Russ.)
11. Khavkin AI, Gureev AN. Instrumental diagnostics of functional disorders of the upper gastrointestinal tract. V: *Funktsional'nye rasstroistva motornoi deiatel'nosti verkhnikh otdelov ZhKT u detei*. Moscow, RF; 2012. P. 26-36.
12. Papko SB, Sivtsov IA. Duodenogastric reflux and chronic gastritis in children and adolescents. *Zdravookhranenie*. 2006;(10):13-6. (In Russ.)
13. Tarasyuk BA, Gridina TA. The possibility of hydrosoneography in the evaluation of motor-evacuation function of the stomach and duodenum in children. *Perinatologii i Pediatрии*. 2012;(2):24-6. (In Russ.)
14. Nizhevich AA, Yakupova GM, Elicheva ZM, Usmanova IZ, Akhmadeeva EN, Sataev VU. Location ursodeoxycholic acid in the treatment of duodenogastric reflux in children. *Eksperim Klin Gastroenterologii*. 2012;(12):12-6. (In Russ.)
15. Lapchenko ES, Preobrazhenskaya TM, Galaeva EV, Loranskaya ID. The condition of the gastric mucosa in patients with duodenogastric reflux. *Eksperim Klin Gastroenterologii*. 2010;(9):28-32. (In Russ.)
16. Physiology and pathology of the sphincter apparatus of the digestive system: materialy 2-go vsesoiuz simp (Tomsk, 16-18 iyunia 1988 g). Tomsk, RF; 1989. 197 p. (In Russ.)
17. Nesterenko ZV, Semenenko LA, Medvedeva LV, Tkachenko LV. Modern aspects of diagnosis of diseases of the gastroduodenal zone in children. *Ukr Med Al'm*. 2009;12(9):133-4. (In Russ.)
18. Tukhvattulin AM, Pirogov AP. To the question about reflux disease in children. *Kazan Med Zhurn*. 2002;83(1):33-4. (In Russ.)
19. Minushkin ON, Zverkov IV. Chronic gastritis. *Lechashchii Vrach*. 2003;(5):24-31. (In Russ.)
20. De Corso E, Baroni S, Agostino S, Cammarota G, Mascagna G, Mannocci A, et al. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection. *Ann Surg*. 2007 Jun;245(6):880-5. doi: 10.1097/01.sla.0000255574.22821.a1
21. Hermans D, Sokal EM, Collard JM, Romagnoli R, Buts JP. Primary duodenogastric reflux in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2003 Sep;162(9):598-602.
22. Vitebskiy YaD. Fundamentals of valvular gastroenterology. Chelyabinsk, RF: Iuzh-Ural kn izd-vo; 1991. 303 p. (In Russ.)
23. Maev IV, Samsonov AA. Duodenal ulcer. Moscow, RF: Medpress-inform; 2005. 512 p. (In Russ.)
24. Duane W C, Wiegand DM. Mechanisms by which bile salt disrupts the gastric mucosal barrier in the dog. *J Clin Invest*. 1980 Nov;66(5):1044-9. doi: 10.1172/JCI109932
25. Belova EV, Vakhrushev YaM. Characteristics of aggressive-protective factors in the erosive lesion of the mucous membrane of gastroduodenal zone. *Terapevt Arkhiv*. 2002;(2):17-20. (In Russ.)
26. Vakhrushev YaM, Nikishina EV. Comprehensive study of pathogenic mechanisms of erosive lesions of the stomach and duodenum. *Ros Gastroenterol Zhurn*. 1998;(3):22-9. (In Russ.)
27. Stein HJ, Kauer WK, Feussner H, Siewert JR. Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanisms of injury, and clinical relevance. *Hepatogastroenterology*. 1999 Jan-Feb;46(25):66-73.
28. Kauer WK, Stein HJ. Role of acid and bile in the genesis of Barrett's esophagus. *Chest Surg Clin N Am*. 2002 Feb;12(1):39-45.
29. Nehra D, Howell P, Williams CP, Pye JK, Beynon J. Toxic bile acids in gastro-esophageal reflux disease: influence, of gastric acidity. *Gut*. 1999 May;44(5):598-602.
30. Kondo K, Kojima H, Akiyama S, Ito K, Takagi H. Pathogenesis of adenocarcinoma induced by gastrojejunostomy in Wistar

- rats: role of duodenogastric reflux. Carcinogenesis. 1995 Aug;16(8):1747-51.
31. Dowall JE, Willis P, Prescott R, Lamonby S, Lynch DA. Cell proliferation in type C gastritis affecting the intact stomach. J Clin Pathol. 2000 Oct;53(10):784-7.
32. Chen SL, Mo JZ, Cao ZJ, Chen XY, Xiao SD. Effect of bile reflux on gastric mucosal lesion in patients with dyspepsia or chronic gastritis. World J Gastroenterol. 2005 May;11(18):2834-7.
33. Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, Tokutomi T, Sakurai K, Okamura S, et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. Dig Endosc. 2013 Sep;25(5):519-25. doi: 10.1111/den.12030
34. Poelmans J, Feenstra L, Tack J. The role of (duodeno) gastroesophagopharyngeal reflux in unexplained excessive throat phlegm. Dig Dis Sci. 2005 May;50(5):824-32.
35. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Paroxysmal laryngospasm: a typical but underrecognized supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux? Dig Dis Sci. 2004 Nov-Dec;49(11-12):1868-74.
36. Vaezi MF, Richter JE. Double reflux: double trouble. Gut. 1999 May;44(5):590-2.
37. Pan'ko SV, Zhurbenko GA, Karpitskiy AS, Boufalik RI, Shestyuk AM, Sevast'yanov AN. The value of daily pH monitoring in the diagnosis of reflux pathology of the gastrointestinal tract. V: Biologicheskie ritmy: materialy Mezhdunar nauch-prakt konf, Brest, 11-12 okt 2012 g. Brest; 2012. P. 147-9. (In Russ.)
38. Ivashkin VT, Lapina TL, red. Gastroenterology: nats ruk. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2008. 704 p. (In Russ.)
39. Grigor'yev PYa, Yakovenko EP. Diagnosis and treatment of diseases of the digestive system. Moscow, RF: Meditsina; 1996. 515 p. (In Russ.)
40. Lin JK, Hu PJ, Li CJ, Zeng ZR, Zhang XG. A study of diagnosis of primary biliary reflux gastritis. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2003 Feb;42(2):81-3.
41. Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines. Moscow, RF: Triada-Kh; 1998. 496 p. (In Russ.)
42. Selezneva EYa. Intragastric pH-metry in evaluation of secretory and motor disorders of the stomach. Ros Gastroenterol Zhurn. 1998;(4):69-72. (In Russ.)
43. Verhagen MA, Samsom M, Jebbink RJ, Smout AJ. Clinical relevance of antroduodenal manometry. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 May;11(5):523-8.
44. Simonian HP, Panganamamula K, Parkman HP, Xu X, Chen JZ, Lindberg G, et al. Multichannel electrogastrigraphy (EGG) in normal subjects: a multicenter study. Dig Dis Sci. 2004 Apr;49(4):594-601.
45. Mittal BR, Ibrarullah M, Agarwal DK, Maini A, Ali W, Sikora SS, et al. Comparative evaluation of scintigraphy and upper gastrointestinal tract endoscopy for detection of duodenogastric reflux. Ann Nucl Med. 1994 Aug;8(3):183-6.
46. Lemeshko ZA, Osmanova ZM. Ultrasound diagnosis of stomach diseases: rukovodstvo. Moscow, RF: Geotar-Media; 2009. 80 p. (In Russ.)
47. Kawiorski W, Herman RM, Legutko J. Current diagnosis of gastroduodenal reflux and biliary gastritis. Przegl Lek. 2001;58(2):90-4.
48. Chen H, Li X, Ge Z, Gao Y, Chen X, Cui Y. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. Can J Gastroenterol. 2010 Mar;24(3):197-201.
49. Ozkaya M, Erten A, Sahin I, Engin B, Ciftçi A, Cakal E, et al. The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis. Turk J Gastroenterol. 2002 Dec;13(4):198-202.

Submitted 28.09.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Мазуренко Н.Н. – врач-эндоскопист, Витебский областной детский клинический центр.

Information about authors:

Mazurenka M.M. – endoscopist, Vitebsk Regional Children's Clinical Centre.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, ул. Терешковой, д. 30, корп. 4, кв. 170.

E-mail: nick-nack@tut.by – Мазуренко Николай Николаевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 30-4 Tereshkovoy str., 170. E-mail: nick-nack@tut.by – Mikalai M. Mazurenka.

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

ОСИПОВ Б.Б.¹, КОЗЛОВ А.Е.²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 34-42.

THE EFFECT OF OZONOTHERAPY ON THE INDICES OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT MECHANISMS IN EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS

OSIPOV B.B.¹, KAZLOU A.Y.²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²The Institute of Radiobiology of the Belarusian National Academy of Sciences, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(1):34-42.

Резюме.

Цель – оценить изменения некоторых биохимических показателей окислительного стресса и антиоксидантных механизмов организма при экспериментальном циррозе печени у крыс, а также влияние курса озонотерапии на баланс этих показателей при экспериментальном циррозе печени.

Материал и методы. В качестве объекта использовались белые крысы-самцы линии Вистар (n=15). После моделирования цирроза печени (по авторской методике) крысам экспериментальной группы проводился курс озонотерапии. Затем животных выводили из эксперимента и изучали маркеры окислительного стресса и антиоксидантных механизмов в сыворотке крови и ткани печени.

Результаты. При экспериментальном циррозе печени у крыс наблюдается статистически значимое повышение показателей маркеров окислительного стресса и снижение активности антиоксидантных ферментов по сравнению с нормальными показателями (p=0,009). Курс озонотерапии при экспериментальном циррозе печени приводит к статистически значимому снижению большинства показателей окислительного стресса (p=0,009) и повышению активности антиоксидантных ферментов и некоторых неферментативных антиоксидантных механизмов (p=0,016 для концентрации протеиновых сульфгидрильных групп в ткани печени и p=0,009 для остальных показателей) по сравнению с животными контрольной группы (с циррозом печени без терапевтических воздействий).

Заключение. При экспериментальном циррозе печени наблюдается статистически значимое повышение показателей окислительных процессов и снижение активности антиоксидантных ферментов по сравнению с нормальными показателями. Курс озонотерапии при экспериментальном циррозе печени имеет положительное влияние на дисбаланс окислительных и антиоксидантных процессов, что проявляется статистически значимым снижением уровня большинства исследованных маркеров окислительного стресса и повышением активности антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: цирроз печени, озонотерапия, окислительный стресс, антиоксидантные процессы и механизмы, маркеры.

Abstract.

Objectives. To estimate the changes of some biochemical indices of oxidative stress and antioxidant mechanisms in rats with experimental liver cirrhosis and also to evaluate an effect of the course of ozonotherapy on the balance of these indicators in experimental liver cirrhosis.

Material and methods. White male rats of the line Wistar (n=15) served as an object of this research. After modelling liver cirrhosis (by our own technique) a course of ozonotherapy was provided to the rats of the experimental group. Then the animals were taken from the experiment and the markers of oxidative stress and antioxidant mechanisms in the blood

serum and liver samples were studied and compared to those of the control animals.

Results. A statistically significant increase of the oxidative stress indices and a decrease in the activity of antioxidant enzymes compared to normal indicators ($p=0,009$) are observed in rats with experimental liver cirrhosis. The course of ozonotherapy in experimental liver cirrhosis leads to the statistically significant decrease of the majority of the oxidative stress markers ($p=0,009$) and the increase in the activity of antioxidant enzymes and some non-enzymatic antioxidant mechanisms ($p=0,016$ for the concentration of protein sulfhydryl groups in the liver tissue and $p=0,009$ for other indices) in comparison with the control group animals (with liver cirrhosis without any therapeutic influence).

Conclusions. Liver cirrhosis is accompanied by the statistically significant increase of oxidative processes indices and the decreased activity of antioxidant enzymes in comparison with the norm. The course of ozonotherapy has a positive effect on the imbalance between oxidative and antioxidant processes, which is proved by the statistically significant decrease of the majority of the studied oxidative processes markers and the increase of antioxidant enzymes activity.

Key words: liver cirrhosis, ozonotherapy, oxidative stress, antioxidant processes and mechanisms, markers.

Цирроз печени и его осложнения остаются важной медицинской и социальной проблемой. В экономически развитых странах цирроз входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14-30 случаев на 100 тыс. населения. Ежегодно в США от цирроза печени умирает около 35 тысяч человек [1], в Российской Федерации – около 50 тысяч человек [2]. Цирроз печени является причиной 85-95% летальных исходов при хронических заболеваниях печени, а также наиболее частой причиной смерти пациентов среди неопухолевых заболеваний органов желудочно-кишечного тракта [3].

В нескольких исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что оксидативный стресс и связанное с ним поражение печени могут выступать как один из механизмов патогенеза при циррозе и других хронических заболеваниях печени [4, 5]. Также отмечено, что усиление перекисного окисления липидов, которое наблюдается при хронических заболеваниях печени, не сопровождается адекватным повышением активности ферментов антиоксидантной системы, таких как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и др. [6]. Учитывая вышесказанное, патогенетически обоснованным является назначение средств для коррекции дисбаланса окислительных и антиоксидантных процессов при циррозе печени. В качестве такого средства может выступать медицинский озон.

Медицинский озон – это озонкислородная смесь, состоящая из 0,05-10% озона и 99,95-90% чистого кислорода, получаемая из сверхчистого кислорода путем его разложения в слабом электрическом разряде. Ключевым моментом в озонотерапии является парентеральное применение малых доз озона, так как озон в больших концентрациях является токсичным и проявляет себя

как мощный окислитель [7, 8].

В настоящее время признано, что окислительное повреждение различных макромолекул, составляющих структурную основу всех живых организмов (нуклеиновых кислот, белков, липидов), – это основное проявление так называемого окислительного стресса. За последние десятилетия необычайно усилилось внимание к свободным радикалам как к высокоактивным и за счёт этого деструктивным молекулам, которые имеют важное значение для сохранения здоровья человека и для развития у него заболеваний. Учитывая биологическую роль молекулярного кислорода, первостепенное значение в изучении влияния в настоящее время отдаётся самому молекулярному кислороду и его разнообразным высокоактивным производным, объединяемым в понятие «активные формы кислорода» (АФК). Живые организмы подвергаются зачастую токсическому воздействию самых разнообразных АФК как экзо-, так и эндогенного происхождения. Но иногда подобное токсическое действие АФК имеет благотворное влияние на живые организмы. Например, в терапевтических целях используются гипербарическая оксигенация и озонирование [9].

Так как при озонотерапии в организм попадают активные формы кислорода, то очень важным является рассмотрение вопроса влияния озона на индукцию прооксидантных процессов. В многочисленных исследованиях показано, что терапевтические дозы озона стимулируют антиоксидантную систему и, в конечном итоге, уменьшают интенсивность свободно-радикальных процессов [10, 11]. Обсуждая механизм такого действия медицинского озона, можно сказать, что под влиянием озонотерапии сперва происходит определённая активация свободнорадикального окисления. Это объясняется тем, что при

внутривенных капельных инфузиях озонированного изотонического раствора хлорида натрия в организм вводятся озон, кислород и свободные радикалы. При этом быстро запускается антиоксидантная система защиты, которую озон, видимо, опосредованно стимулирует. Предполагается, что антиоксидантная система в данном случае работает на стадии активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), препятствуя образованию и накоплению продуктов ПОЛ (в частности малонового диальдегида) [12]. Проникая внутрь клеток, озон связывается с содержащимися там полиненасыщенными жирными кислотами и образует биологически активные озониды. Последние активируют деятельность собственной глутатионовой системы, которая, в свою очередь, обладает мощным антиоксидантным эффектом [13, 14].

Таким образом, один из основных механизмов терапевтического действия медицинского озона – это восстановление динамического равновесия между ПОЛ и антиоксидантной системой защиты организма. Кроме того, озонотерапия как лечебный метод обладает различными метаболическими эффектами и точками приложения в организме, что было подтверждено рядом исследований [15]. Применение медицинского озона активирует макрофагальную защиту и способствует индукции цитокинов [16], положительно влияет на микроциркуляцию [17].

Целью нашего исследования являлись оценка изменений некоторых биохимических показателей окислительного стресса и антиоксидантных механизмов организма при экспериментальном циррозе печени у крыс, а также оценка влияния курса озонотерапии на баланс этих показателей при экспериментальном циррозе печени.

Материал и методы

Для оценки влияния озонотерапии на показатели прооксидантной и антиоксидантной систем организма при экспериментальном циррозе печени использовались белые крысы-самцы линии Вистар (n=15).

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Минвуза СССР №742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986

году, согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ №54-А от 23.05.2002 года, и требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными.

Для формирования цирроза печени у крыс использовалась собственная токсико-алиментарная модель. Суть модели заключалась в следующем: крысам в течение 8 недель внутрибрюшинно вводили 50% раствор CCl_4 в оливковом масле из расчета 0,5 мл/кг массы тела два раза в неделю и раствор тиацетамида из расчета 100 мг/кг один раз в неделю. Кроме того, ежедневно с кормом животным вводили 5 г топленого свиного сала, а также добавляли к питьевой воде 5% раствора этилового спирта. Способ обеспечивает повышение воспроизводимости цирроза печени, сокращение времени моделирования, достижение более стойкого результата с меньшей обратимостью развившихся патологических изменений в печени. На данную модель получен положительный результат предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента Республики Беларусь на изобретение № а 20160406 от 20.11.2016.

Экспериментальных животных разделили на 3 группы: две контрольные и одну экспериментальную (табл. 1). Моделирование цирроза печени проводили крысам групп 2 и 3.

Озонотерапия проводилась путем внутрибрюшинного введения стерильного озонированного физиологического раствора (0,9% раствор натрия хлорида). ОФР получали путем барботирования стерильного физиологического раствора озонкислородной смесью с концентрацией озона на выходе из озонатора от 1 до 10 мг/л. Озонирование проводили на медицинской озонотерапевтической установке УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «фирма МЕДОЗОН», Россия). В нашем исследовании использовался ОФР в концентрации 5 мг/л. После озонирования полученный раствор вводили крысам путем внутрибрюшинной инъекции инсулиновым шприцем под кратковременным масочным наркозом. Вводили ОФР из расчета 5 мкг озона на кг массы тела животного. Озонотерапию проводили курсом из 5 процедур, которые выполняли ежедневно в одно и то же время.

Животные выводились из эксперимента декапитацией в одинаковые сроки: на следующий

Таблица 1 – Характеристика экспериментальных групп крыс

Экспериментальная группа	Характеристика группы
Группа 1 – контрольная (n=5)	Здоровые животные, которым не проводили моделирование цирроза печени. Они использовались для определения «нормальных» показателей маркеров окислительного стресса и антиоксидантных механизмов и сравнения их с таковыми в других группах.
Группа 2 (n=5)	После развития цирроза печени токсическое воздействие прекращали, а затем крысам в течение 5 дней проводили ежедневное внутрибрюшинное введение стерильного изотонического физиологического раствора в количестве 1 мл. Крысы данной группы использовались как контрольная группа по отношению к группе 3.
Группа 3 (n=5)	После развития цирроза печени токсическое воздействие прекращали, а затем этим крысам в течение 5 дней проводили ежедневное внутрибрюшинное введение стерильного <i>озонированного</i> изотонического физиологического раствора (ОФР). Эта основная экспериментальная группа крыс использовалась для оценки влияния озонотерапии на показатели маркеров окислительного стресса и антиоксидантных механизмов.

день после последнего сеанса озонотерапии для крыс группы 3.

Объектом для лабораторных методов диагностики являлись сыворотка крови и образцы печени. После выведения животных из эксперимента кровь собирали в одноразовые полипропиленовые пробирки (SARSTEDT) и выдерживали при 4°C в течение 1 ч. Сыворотку крови получали центрифугированием (2000g, 20 мин., 4°C), помещали в микропробирки (Eppendorf) и хранили (-80°C) до использования.

В сыворотке крови определялись следующие показатели: концентрация ТБК-активных продуктов (Thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) [18], конечных продуктов окисления белков (advanced oxidation protein products, AOPP) [19], карбониллов белков [20], активность глутатионпероксидазы [21]. Определение концентрации общего белка в сыворотке крови проводилось биуретовым методом (использовалась коммерческая тест-система фирмы «Анализ-Плюс» (Беларусь) в соответствии с инструкцией производителя).

Образцы ткани печени немедленно замораживали в жидком азоте и хранили (-80°C) до использования, не допуская преждевременного размораживания. Разморозка проводилась в ледяном физиологическом растворе. Подготовленные образцы тканей измельчались на льду до состояния фарша и гомогенизировались в гомогенизаторе Поттера-Эльведжейма (тефлоновый пестик и стеклянная ступка, зазор – 0,2-0,3 мм). Соотношение ткань : буфер составляло 1:9 (масса:объем).

Использовался 10 мМ Na-фосфатный буфер (pH 7.0), содержащий коктейль ингибиторов протеаз (Sigma P8340). Гомогенат центрифугировался (20000g, 10 мин., 40°C) для получения постмитохондриальной фракции тканей (цитозоль + микросомы) [22]. Полученный супернатант помещали в микропробирки (Eppendorf) и хранили (-80°C) до использования, не допуская преждевременного размораживания. В полученных образцах определяли: концентрацию ТБК-активных продуктов, карбониллов белков, конечных продуктов окисления белков, активность глутатион-S-трансферазы [23], супероксиддисмутазы [24], а также концентрацию протеиновых сульфгидрильных (-SH) групп [25]. Концентрация белка в постмитохондриальной фракции ткани печени определялась методом Лоури [26]. Расчёт активности ферментов осуществлялся согласно [27].

Измерения оптической плотности и интенсивности флуоресценции выполнены на микропланшетном ридере Tecan Infinite M200 (Tecan Ltd., Swiss) с использованием 96-луночных микропланшетов (SARSTEDT и Greiner Bio-One) с использованием специализированного программного обеспечения Tecan Magellan (v 6.6).

Анализ и обработка полученных данных проводились с использованием пакета программ Statistica 8 (Statsoft, USA). Для оценки различий между изучаемыми показателями экспериментальных групп использовались непараметрические методы. В случае сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, при сравнении трех независимых групп исполь-

зовался критерий Крассела-Уоллиса. Статистически значимыми результаты считались при $p < 0,05$.

Результаты

Предложенная нами токсико-алиментарная модель поражения печени приводит к развитию цирроза печени к концу 8-ой недели эксперимента, что подтверждается гистологическими методами. Макроскопически печень увеличена, мелкобугристая, уплотнена, край закруглен. Микроскопически наблюдался диффузный мелкоочаговый некроз гепатоцитов с дискомплексацией пластинчатого строения долек, а также выраженный серозный отек и скопления пигмента липофусцина преимущественно вокруг сосудов. Отмечалось разрастание соединительной ткани септ, с формированием ложных долек, а также большое количество диффузно расположенных двухъядерных клеток (рис. 1).

Анализ маркеров окислительного стресса и антиоксидантных механизмов при экспериментальном циррозе печени.

Медиана концентрации маркеров окислительного стресса в сыворотке крови крыс группы 1 составила: ТБК-активные продукты – 2,10 (2,03-2,15) мкм/г белка, конечные продукты окисления белков – 224,5 (205,2-248,48) нмоль/мг белка, карбонилы белков – 1,14 (1,11-1,23) нм/мг белка. В свою очередь, аналогичные показатели сыворотки крови крыс группы 2 были следующими: ТБК-активные продукты – 6,63 (6,23-7,11) мкм/г белка, конечные продукты окисления

белков – 741,9 (741,81-743,45) нмоль/мг белка, карбонилы белков – 5,25 (5,19-5,34) нм/мг белка.

Медиана концентрации аналогичных показателей в образцах печени крыс группы 1 составила: ТБК-активные продукты – 2,01 (1,89-2,14) нмоль/мг белка, конечные продукты окисления белков – 7,12 (6,71-7,57) мкмоль/мг белка, карбонилы белков – 1,82 (1,79-1,93) нмоль/мг белка. В свою очередь, данные показатели в образцах печени крыс группы 2 были следующими: ТБК-активные продукты – 3,69 (3,56-3,81) нмоль/мг белка, конечные продукты окисления белков – 12,96 (12,56-13,26) мкмоль/мг белка, карбонилы белков – 5,12 (4,86-5,34) нмоль/мг белка.

Таким образом, имело место статистически значимое повышение уровня маркеров свободнорадикальных окислительных процессов в сыворотке крови и в образцах печени ($p = 0,009$ для всех показателей) у крыс с циррозом печени (группа 2) по сравнению со здоровыми особями (группа 1).

Медиана активности глутатионпероксидазы сыворотки крови у здоровых крыс (группа 1) составила 437,25 (431,17-463,13) Ед/л, а у крыс с циррозом печени (группа 2) – 266,33 (264,78-278,23) Ед/л.

Медиана же активности антиоксидантных ферментов печени у крыс группы 1 составила: супероксиддисмутаза – 3,65 (3,47-3,78) нмоль/мин/мг белка, глутатион-S-трансфераза 21,15 (19,47-22,34) нмоль/мг белка, протеиновые сульфгидрильные группы – 10,54 (10,23-11,36) нмоль/мг белка. У крыс группы 2 аналогичные показатели печени составили: супероксиддисмутаза – 1,62 (1,59-1,67) нмоль/мин/мг белка, глутатион-S-трансфераза 6,58 (5,69-7,67) нмоль/мг белка, протеиновые сульфгидрильные группы – 7,92 (7,45-8,54) нмоль/мг белка.

Итак, в результате проведенных исследований отмечено статистически значимое снижение уровня активности антиоксидантных ферментов сыворотки крови и печени ($p = 0,009$ для всех показателей) у крыс с циррозом печени (группа 2) по сравнению со здоровыми особями (группа 1).

Анализ маркеров окислительного стресса и антиоксидантных механизмов при экспериментальном циррозе печени после курса озонотерапии.

Медиана концентрации показателей маркеров окислительного стресса в сыворотке крови крыс группы 3 составила: ТБК-активные продук-

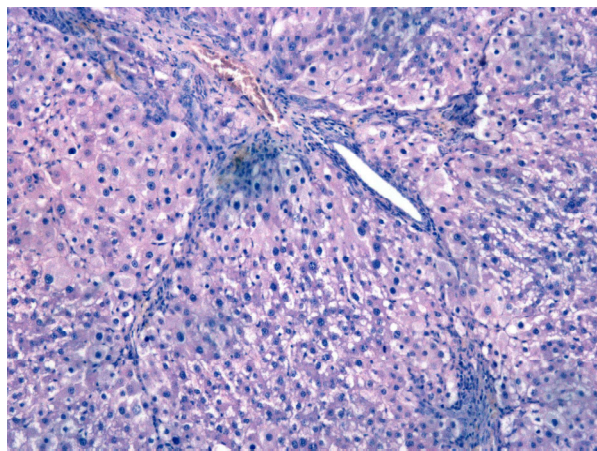


Рисунок 1 – Микрофотография участка печени крысы в день окончания моделирования цирроза печени. Увеличение $\times 100$.

ты – 3,27 (3,12-3,45) мкм/г белка, конечные продукты окисления белков – 465,1 (456,22-480,90) нмоль/мг белка, карбонилы белков – 5,34 (4,89-5,78) нм/мг белка. Медиана концентрации этих же маркеров в ткани печени крыс группы 3 составила: ТБК-активные продукты – 2,75 (2,67-2,87) нмоль/мг белка, конечные продукты окисления белков – 9,78 (9,45-10,34) мкмоль/мг белка (рис. 2), карбонилы белков – 3,65 (3,52-4,25) нмоль/мг белка.

Таким образом, у крыс группы 3 после курса озонотерапии уровень маркеров свободнорадикальных окислительных процессов в сыворотке крови и ткани печени статистически ниже, чем у крыс группы 2 ($p=0,009$) для всех показателей, кроме концентрации карбониллов белков в сыворотке крови, где не было выявлено статистической разницы ($p=0,83$) между двумя группами.

Медиана активности глутатионпероксидазы в сыворотке крови у крыс после курса озонотерапии составила 392,97 (390,32-393,19) Ед/л. В свою очередь, медиана активности антиоксидантных ферментов в ткани печени у крыс данной группы принимала следующие значения: супероксиддисмутаза – 2,25 (2,21-2,34) нмоль/мин/мг белка, глутатион-S-трансфераза – 12,22 (10,78-13,58) нмоль/мг белка (рисунок 3), протеиновые сульфгидрильные группы – 9,32 (9,14-9,45) нмоль/мг белка.

Таким образом, у крыс группы 3 уровень активности антиоксидантных ферментов сыворотки крови и печени выше, чем в группе 2 ($p=0,016$ для концентрации протеиновых суль-

фгидрильных групп в ткани печени и $p=0,009$ для остальных показателей).

При сравнении всех трех групп (критерий Краскела-Уоллиса) также выявлена статистическая разница как для маркеров свободнорадикальных процессов окисления ($p=0,009$ для концентрации карбониллов белков в сыворотке крови, $p=0,0019$ для остальных показателей), так и маркеров антиоксидантных процессов ($p=0,0025$ для концентрации протеиновых сульфгидрильных групп в ткани печени, $p=0,0019$ для остальных показателей).

Обсуждение

Сравнительный анализ биохимических маркеров окислительного стресса и антиоксидантных процессов в сыворотке крови и печени здоровых крыс (группа 1) и крыс с циррозом печени (группа 2) показал, что при циррозе печени наблюдаются статистически значимое повышение маркеров окислительного стресса и снижение активности антиоксидантных ферментов ($p=0,009$). На основании этих данных можно судить о роли оксидативного стресса в патогенезе цирроза печени и наблюдаемом при этом заболевании дисбалансе окислительных и антиоксидантных процессов в организме.

После курса озонотерапии (группа 3) у крыс наблюдалось статистически значимое снижение уровня маркеров окислительных процессов для всех показателей ($p=0,009$), кроме концентрации карбониллов белков в сыворотке

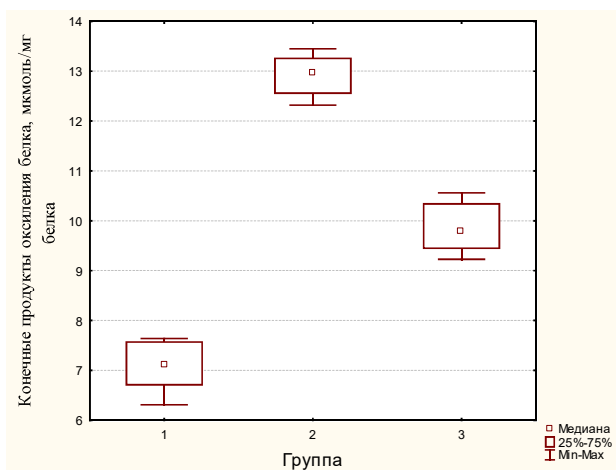


Рисунок 2 – Статистическая характеристика групп в зависимости от концентрации конечных продуктов окисления белков в образцах печени крыс после курса озонотерапии для группы 3.

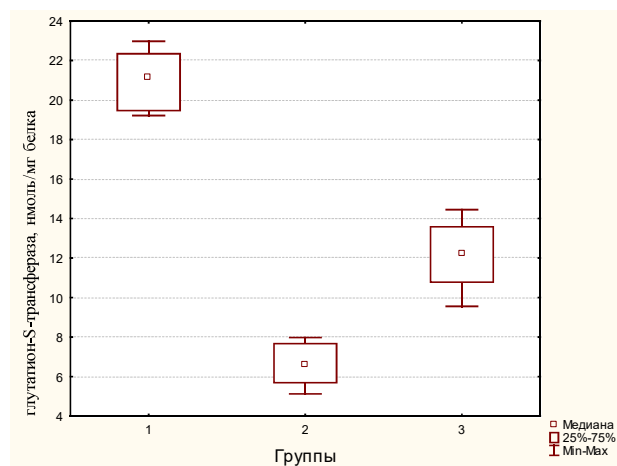


Рисунок 3 – Статистическая характеристика групп в зависимости от активности фермента глутатион-S-трансферазы в ткани печени крыс после курса озонотерапии для группы 3.

крови, где не выявлено статистической разницы ($p=0,83$), а также повышение активности антиоксидантных ферментов и маркеров некоторых неферментативных антиоксидантных механизмов в сыворотке крови и печени ($p=0,016$ для концентрации протеиновых сульфгидрильных групп в ткани печени и $p=0,009$ для остальных показателей) по сравнению с крысами группы 2. Это свидетельствует о положительном влиянии курса озонотерапии на тот дисбаланс окислительных и антиоксидантных процессов, который наблюдается при циррозе печени.

Заключение

При экспериментальном циррозе печени наблюдается статистически значимое повышение показателей окислительных процессов и снижение активности антиоксидантных ферментов по сравнению с нормальными показателями.

Курс озонотерапии имеет положительное влияние на дисбаланс окислительных и антиоксидантных процессов, который наблюдается при циррозе печени, что феноменологически проявляется статистически значимым снижением уровня большинства исследованных маркеров окислительного стресса и повышением активности антиоксидантных ферментов.

Литература

1. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study / S. Scaglione [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2015 Sep. – Vol. 8, N 49. – P. 690–696.
2. Бобров, А. Н. Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996-2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / А. Н. Бобров. – М., 2011. – 290 с.
3. Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region / T. Men [et al.] // BMJ. – 2003 Oct. – Vol. 327, N 7421. – P. 964.
4. Parola, M. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis / M. Parola, G. Robino // J. Hepatol. – 2001 Aug. – Vol. 35, N 2. – P. 297–306.
5. Rolo, A. P. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / A. P. Rolo, J. S. Teodoro, C. M. Palmeira // Free Radic. Biol. Med. – 2012 Jan. – Vol. 52, N 1. – P. 59–69.
6. Супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени / И. А. Булатова [и др.] // Фундам. исслед. – 2014. – № 7-3. – С. 455–459.
7. Контрощикова, К. Н. Регуляторные эффекты озона / К. Н. Контрощикова // Нижегород. мед. журн. – 2003. – № 5. – С. 5–6.
8. Rilling, S. 30 years of ozone-oxygen therapy a historical perspective / S. Rilling // Ozone in medicine : proceedings of the eleventh Ozone World Congress, Aug. 29 – Sep. 3, 1993, San Francisco. – San-Francisco, 1993. – P. 1–14.
9. Таганович, А. Д. Патологическая биохимия / А. Д. Таганович, Э. И. Олецкий, И. Л. Котович. – М. : БИНОМ, 2013. – 447 с.
10. Клеточно-метаболические аспекты патогенеза, лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов / В. А. Малахов [и др.]. – Харьков : Основа, 2000. – 174 с.
11. Bocci, V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today / V. Bocci // J. Biol. Regul. Homeostas. agents. – 1996 Apr-Sep. – Vol. 10, N 2/3. – P. 31–53.
12. Kontorschikova, C. N. Biochemical safety control in ozone therapy / C. N. Kontorschikova // Ozone in Medicine : 12th World Congress of the International Ozone Association. – Lille : Tours-Instaprint, 1995. – Vol. 3. – P. 231–234.
13. Viebahn-Haensler, R. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine / R. Viebahn-Haensler, O. Fernandez, Z. Fahmy // Ozone: Science & Engineering. – 2016. – Vol. 38, N 5. – P. 322–345.
14. Riva Sanseverino, E. Oxygen-ozone therapy and physical activity in humans / E. Riva Sanseverino, E. Castellacci, P. Castellacci // Proceedings of the 12-th World Congress of the International Ozone Association. – Zurich, 1995. – Vol. 3. – P. 65–72.
15. Озонотерапия в клинике инфекционных болезней / В. Х. Фазылов [и др.] // Практ. медицина. – 2013. – № 5. – С. 47–51.
16. Hotchkiss, J. A. Endotoxin or cytokines attenuate ozone-induced DNA synthesis in rat nasal transitional epithelium / J. A. Hotchkiss, J. R. Harkema // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1992 Jun. – Vol. 114, N 2. – P. 182–187.
17. Газин, И. К. Оценка некоторых показателей гемостаза у больных с осложненным сахарным диабетом при использовании озонотерапии / И. К. Газин // Эфферент. терапия. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 67–68.
18. Shlafer, M. A method to reduce interference by sucrose in the detection of thiobarbituric acid-reactive substances / M. Shlafer, B. M. Shepard // Anal. Biochem. – 1984 Mar. – Vol. 137, N 2. – P. 269–276.
19. Optimisation of an Advanced Oxidation Protein Products Assay: Its Application to Studies of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus / L. T. Emma [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2015. – Vol. 2015. – P. 496271.
20. Oxidative damage to plasma proteins in patients with chronic alcohol dependence: the effect of smoking / E. Kapaki [et al.] // In Vivo. – 2007 May-Jun. – Vol. 21, N 3. – P. 523–528.
21. Моин, В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лаб. дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.
22. Method for the simultaneous determination of free/protein malondialdehyde and lipid/protein hydroperoxides / G. Konstantinos [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2013 Jun. – Vol. 59. – P. 27–35.

23. Mannervik, B. Measurement of Glutathione Transferases / B. Mannervik, P. Jemth // *Curr. Protoc. Toxicol.* – 2001. – Chapter 6. – P. Unit6.4.
24. Сирота, Т. В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // *Биомед. химия.* – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 399–410.
25. Subcellular compartmentalization of glutathione: Correlations with parameters of oxidative stress related to genotoxicity / R. M. Green [et al.] // *Mutagenesis.* – 2006 Nov. – Vol. 21, N 6. – P. 383–390.
26. Filchenkov, G. N. The low dose gamma ionising radiation impact upon cooperativity of androgenspecific proteins / G. N. Filchenkov, E. H. Popoff, A. D. Naumov // *J. Environ. Radioact.* – 2014 Jan. – Vol. 127. – P. 182–190.
27. Биссвангер, Х. Практическая энзимология / Х. Биссвангер; пер. с англ. Т. Мосоловой. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 328 с.

Поступила 04.01.2018 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, Volk ML. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Sep;49(8):690-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000208
2. Bobrov AN. Cirrhosis of liver: etiological, epidemiological, clinical, diagnostic and preventive aspects according the 15-year (1996-2010). observations in a multidisciplinary hospital: dis ... d-ra med nauk: 14.01.04. Moscow, RF; 2011. 290 p. (In Russ.)
3. Men T, Brennan P, Boffetta P, Zaridze D. Russian mortality trends for 1991-2001: analysis by cause and region. *BMJ.* 2003 Oct;327(7421):964. doi: 10.1136/bmj.327.7421.964
4. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol.* 2001 Aug;35(2):297-306.
5. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med.* 2012 Jan;52(1):59-69. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003
6. Bulatova IA, Shchekotova AP, Suzdal'tseva KN, Shchekotov VV, Ulitina PV, Zhizhilev EV. Superoxide dismutase and glutathionereductase in chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Fundam Issled.* 2014;(7-3):455-9. (In Russ.)
7. Kontorshchikova KN. Regulatory effects of ozone. *Nizhegorod Med Zhurn.* 2003;(S):5-6. (In Russ.)
8. Rilling S. 30 years of ozone-oxygen therapy a historical perspective. In: *Ozone in medicine: proceedings of the eleventh Ozone World Congress Aug 29 – Sep 3 1993 San Francisco.* San-Francisco, USA; 1993. P. 1-14.
9. Taganovich AD, Oletskiy EI, Kotovich IL. Pathological biochemistry. Moscow, RF: BINOM; 2013. 447 p. (In Russ.)
10. Malakhov VA, Belous AM, Pasyura IN, Doroshenko GI. Cellular and metabolic aspects of the pathogenesis, treatment and prevention of chronic cerebral ischemia and neurodegenerative processes. Kharkov, Ukraine: Osnova; 2000. 174 p. (In Russ.)
11. Bocci V. Ozone as a bioregulator. *Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today.* *J Biol Regul Homeost Agents.* 1996 Apr-Sep;10(2-3):31-53.
12. Kontorshchikova CN. Biochemical safety control in ozone therapy. In: *Ozone in Medicine: 12th World Congress of the International Ozone Association.* Lille: Tours-Instaprint; 1995. Vol 3. P. 231-4.
13. Viebahn-Haensler R, Fernandez O, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. *Ozone: Science & Engineering.* 2016;38(5):322-45.
14. Riva Sanseverino E, Castellacci E, Castellacci P. Oxygen-ozone therapy and physical activity in humans. In: *Proceedings of the 12-th World Congress of the International Ozone Association.* Zurich; 1995. Vol 3. P. 65-72.
15. Fazylov VKh, Galeeva NV, Zagidullina AI, Tairov IN. Ozone therapy at the clinic of infectious diseases. *Prakt Meditsina.* 2013;(5):47-51. (In Russ.)
16. Hotchkiss JA, Harkema JR. Endotoxin or cytokines attenuate ozone-induced DNA synthesis in rat nasal transitional epithelium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992 Jun;114(2):182-7.
17. Gazin IK. Evaluation of some hemostatic parameters in patients with complicated diabetes if you are using ozone therapy. *Efferent Terapiia.* 2001;7(2):67-8. (In Russ.)
18. Shlafer MB, Shepard M. A method to reduce interference by sucrose in the detection of thiobarbituric acid-reactive substances. *Anal Biochem.* 1984 Mar;137(2):269-76.
19. Taylor EL, Armstrong KR, Perrett D, Hattersley AT, Winyard PG. Optimisation of an Advanced Oxidation Protein Products Assay: Its Application to Studies of Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:496271. doi.org/10.1155/2015/496271
20. Kapaki E, Liappas I, Lyras L, Paraskevas GP, Mamali I, Theotoka I, et al. Oxidative damage to plasma proteins in patients with chronic alcohol dependence: the effect of smoking. *In Vivo.* 2007 May-Jun;21(3):523-8.
21. Moin VM. A simple and specific method for the determination of glutathione peroxidase activity in erythrocytes. *Lab Delo.* 1986;(12):724-7. (In Russ.)
22. Grintzalis K, Zisimopoulos D, Grune T, Weber D, Georgiou CD. Method for the simultaneous determination of free/protein malondialdehyde and lipid/protein hydroperoxides. *Free Radic Biol Med.* 2013 Jun;59:27-35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.038
23. Mannervik B, Jemth P. Measurement of Glutathione Transferases. *Curr Protoc Toxicol.* 2001;Chapter 6:Unit6.4. doi: 10.1002/0471140856.tx0604s01.
24. Sirota TV. The use of nitro blue tetrazolium in the reaction of autookislenia of adrenaline to determine the activity of superoxide dismutase. *Biomed Khimiia.* 2013;59(4):399-410. (In Russ.)
25. Green RM, Graham M, O'Donovan MR, Chipman JK, Hodges NJ. Subcellular compartmentalization of

- glutathione: Correlations with parameters of oxidative stress related to genotoxicity. *Mutagenesis*. 2006 Nov;21(6):383-90. doi: 10.1093/mutage/gel043
26. Filchenkov GN, Popoff EH, Naumov AD. The low dose gamma ionising radiation impact upon cooperativity of androgenspecific proteins. *J Environ Radioact*. 2014 Jan;127:182-90. doi: 10.1016/j.jenvrad.2013.02.002
27. Bissvanger Kh, Mosolova T, per. *Practical Enzymology*. Moscow, RF: BINOM Laboratoriia znanii; 2015. 328 p. (In Russ.)

Submitted 04.01.2018

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Осипов Б.Б. – ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Гомельский государственный медицинский университет;

Козлов А.Е. – младший научный сотрудник лаборатории эндокринологии и биохимии, Институт радиобиологии НАН Беларуси.

Information about authors:

Osipov B.B. – lecturer of the Chair of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University;

Kazlou A.Y. – associate research officer of the Endocrinology & Biochemistry Laboratory, the Institute of Radiobiology of the Belarusian National Academy of Sciences.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: b_osipov_jr@mail.ru – Осипов Борис Борисович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246050, Gomel, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery. E-mail: b_osipov_jr@mail.ru – Boris B. Osipov.

ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПАРИЕТАЛЬНОЙ КОРЕ И ГИППОКАМПЕ КРЫС ПОСЛЕ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

БОНЬ Е.И., МАКСИМОВИЧ Н.Е., ЗИМАТКИН С.М.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 43-49.

CYTOCHEMICAL DISTURBANCES IN THE PARIETAL CORTEX AND HIPPOCAMPUS OF RATS AFTER INCOMPLETE ISCHEMIA

BON L.I., MAKSIMOVICH N.Ye., ZIMATKIN S.M.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(1):43-49.

Резюме.

Цереброваскулярные заболевания, в том числе инсульт, занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Решение проблемы инсульта предполагает углубленное изучение его патогенеза, для чего необходимо выявление морфофункциональных изменений на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне.

Цель – изучение энергетических нарушений нейронов парietальной коры и гиппокампа крыс с субтотальной ишемией головного мозга.

Материал и методы. опыты выполнены на самках беспородных белых крыс массой 230 ± 20 г. Использование крыс в качестве экспериментальных животных обусловлено сходством ангиоархитектоники и морфологии коры головного мозга у крыс и человека. Субтотальную ишемию головного мозга моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг).

Результаты. Субтотальная ишемия головного мозга приводит к изменению метаболизма в нейронах парietальной коры и гиппокампа. В цитоплазме нейронов парietальной коры и гиппокампа происходит снижение активности дегидрогеназ: никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), сукцината, глюкозо-6-фосфата, возрастание активности лактатдегидрогеназы и кислой фосфатазы.

Заключение. Таким образом, субтотальная ишемия головного мозга приводит к тяжелому энергетическому дефициту нейронов парietальной коры и гиппокампа крыс. В большей степени нарушения выражены в парietальной коре, нейроны которой более чувствительны к недостатку кислорода.

Ключевые слова: цитохимические нарушения, парietальная кора, гиппокамп, ишемия.

Abstract.

Cerebrovascular diseases, including stroke, take a leading position in the structure of morbidity and mortality in the whole world. Solving the problem of stroke requires an in-depth study of its pathogenesis, for which it is necessary to identify morphofunctional changes at the cellular, subcellular and molecular levels.

Objectives. To study energy disorders of neurons of the parietal cortex and hippocampus of rats with subtotal cerebral ischemia. Material and methods. The experiments were performed on white female rats weighing 230 ± 20 g. The use of rats as experimental animals is determined by the similarity of angioarchitectonics and morphology of the cerebral cortex in rats and humans. Incomplete cerebral ischemia was modelled by ligation of both common carotid arteries under intravenous thiopental anesthesia (40-50 mg / kg).

Results. Incomplete cerebral ischemia leads to a change of metabolism in the neurons of the parietal cortex and the hippocampus. In the cytoplasm of the neurons of the parietal cortex and the hippocampus, the dehydrogenases activity decreases: that of NADH, succinate, glucose-6-phosphate; lactate dehydrogenase and acid phosphatase activity increases.

Conclusions. Thus, incomplete ischemia of the brain leads to severe energy deficiency of the neurons of the parietal cortex and hippocampus of rats. To a greater extent these disturbances are expressed in the parietal cortex, the neurons of which are more sensitive to lack of oxygen.

Key words: cytochemical disorders, parietal cortex, hippocampus, ischemia.

Цереброваскулярные заболевания, в том числе инсульт, занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Ежегодно в мире от них умирает около 6 миллионов человек. В Республике Беларусь цереброваскулярные заболевания и мозговой инсульт являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. До 85% всех инсультов обусловлено ишемией головного мозга. Согласно данным литературы нейроны неокортекса больших полушарий головного мозга, (ГМ) и гиппокампа являются наиболее чувствительными к недостатку кислорода. Признаки повреждения нейронов при ишемии ГМ выявляются уже спустя 2 минуты вследствие снижения энергообразования, нарушения транспорта потенциал-определяющих ионов, эксайтотоксичности, изменения кислотно-основного состояния, возникновения окислительного и нитрозативного стресса и апоптоза [1, 2].

Решение проблемы инсульта предполагает углубленное изучение его патогенеза, для чего необходимо выявление морфологических, биохимических и функциональных изменений на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне.

Одним из начальных этапов ишемического каскада повреждения ГМ является энергодифицит. Для его изучения используются методы, позволяющие оценивать степень поглощения кислорода митохондриями [3, 4]. Особенности цитохимических изменений нейронов различных отделов коры головного мозга при его ишемии в сравнительном аспекте изучены недостаточно.

Цель работы – изучение энергетических нарушений нейронов париетальной коры и гиппокампа крыс с субтотальной ишемией ГМ.

Материал и методы

Опыты выполнены на 20 самках беспородных белых крыс массой 230 ± 20 г (по 10 животных в каждой группе). При проведении экспериментов соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [5]. Животных содержали в кондиционируемом помещении (22°C) при смешанном освещении на стандартном рационе вивария и свободном доступе к корму и воде, группами не более 5-ти особей в клетке вивария Гродненского государственного медицинского университета (Беларусь).

Использование крыс в качестве экспери-

ментальных животных обусловлено сходством ангиоархитектоники и морфологии коры головного мозга у крыс и человека. Субтотальную ишемию головного мозга (далее – ИГМ) моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза ($40\text{--}50$ мг/кг). Животных декапитировали после 60-минутной ишемии. Контрольную группу (контроль) составили ложнооперированные крысы аналогичных пола и массы, которым воспроизводились все манипуляции, за исключением перевязки сосудов.

После декапитации осуществляли извлечение головного мозга, кусочки коры больших полушарий замораживали в жидком азоте. В срезах толщиной 10 мкм, изготовленных в криостате Leica CM 1840, Германия (-12°C), в нейронах пятого слоя париетальной коры и пирамидального слоя поля СА1 гиппокампа определяли активность дегидрогеназ: никотинамидадениндинуклеотида (НАДН-ДГ: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.6.93.3; по Нахласу и др., 1958), сукцината (СДГ: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1; по Нахласу и др., 1957), глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф-ДГ, Д-глюкозо-6-фосфат: НАДФ-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.49; по Гесс, Скарпелли, Пирсу, 1958), лактата (ЛДГ; L = лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27; по Гесс и др., 1958) и маркерного фермента лизосом – кислой фосфатазы (КФ, фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2; по Гомори, 1950) [6].

Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование и цитометрию проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Расположение париетальной коры и поля СА₁ гиппокампа коры в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [7]. У каждого животного оценивали не менее 20 нейронов пятого слоя париетальной коры и пирамидального слоя поля СА₁ гиппокампа.

Полученные значения анализировали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в виде $Me(LQ;UQ)$, где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между контрольной и опытной группами считали достоверными при $p < 0,05$ (Mann-WhitneyU-test) [8].

Результаты и обсуждение

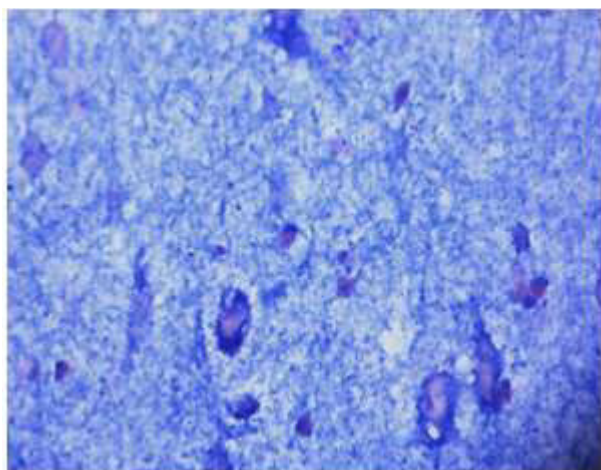
У крыс с ИГМ отмечалось снижение активности НАДН-ДГ в цитоплазме нейронов пятого слоя париетальной коры (на 24% ($p<0,05$)) и пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа (на 23% ($p<0,05$)) (рис. 1, 2, табл. 1).

Также выявлено снижение активности СДГ: на 39% ($p<0,05$) – в цитоплазме нейронов пятого слоя париетальной коры и на 30% ($p<0,05$) – в цитоплазме нейронов пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа и Г-6-Ф-ДГ: на 31% ($p<0,05$) – в цитоплазме нейронов пятого слоя париетальной коры и на 23% ($p<0,05$) – в цитоплазме нейронов пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа, увеличение активности ЛДГ: на 22% ($p<0,05$) – в цито-

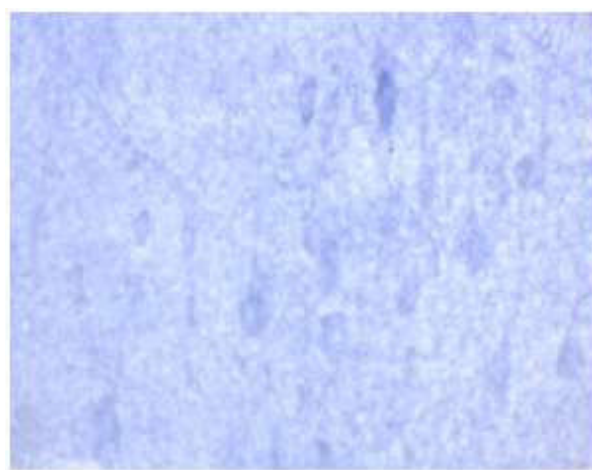
плазме нейронов пятого слоя париетальной коры и пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа и КФ: на 31% ($p<0,05$) – в цитоплазме нейронов в цитоплазме нейронов пятого слоя париетальной коры и на 23% ($p<0,05$) – в цитоплазме нейронов пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа (рис. 3, 4, 5, табл. 1).

Заключение

Субтотальная ишемия головного мозга продолжительностью 60 минут приводит к изменению метаболизма в нейронах париетальной коры и гиппокампа. В цитоплазме нейронов происходит снижение активности маркерных ферментов митохондрий: НАДН-ДГ – фермента,

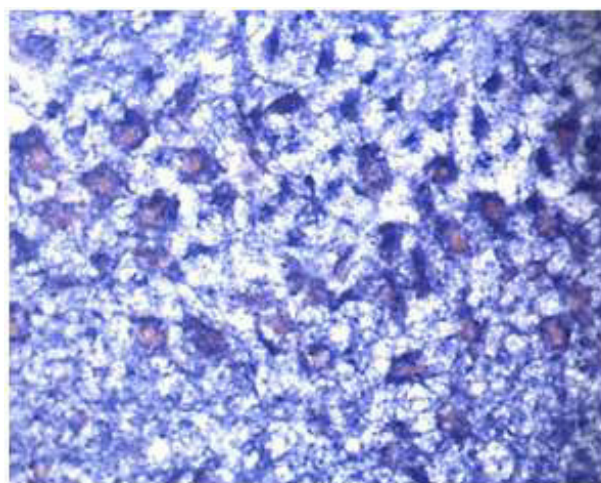


А

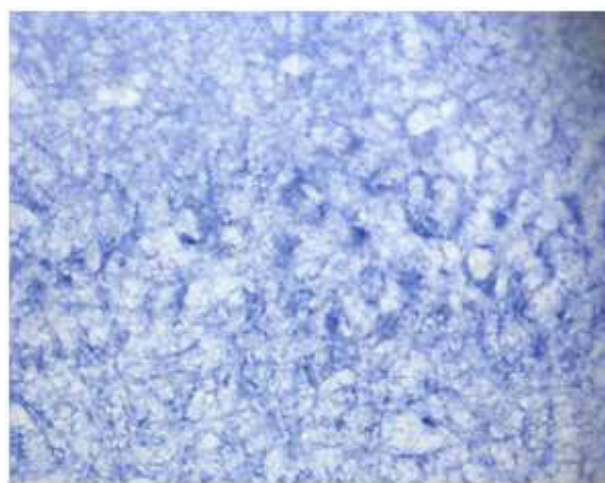


Б

Рисунок 1 – Высокая активность НАДН-ДГ в нейронах 5-го слоя париетальной коры мозга крыс контрольной группы – А и ее снижение в опытной группе – Б. Цифровая микрофотография. Ув. 400.



А



Б

Рисунок 2 – Высокая активность НАДН-ДГ в нейронах пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа крыс контрольной группы – А и ее снижение в опытной группе – Б. Цифровая микрофотография. Ув. 400.

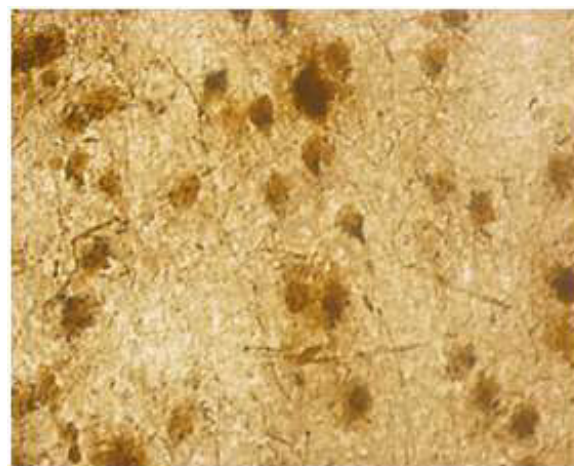
Таблица 1 – Активность ферментов в цитоплазме нейронов пятого слоя париетальной коры и пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа (Ме (LQ; UQ), в единицах оптической плотности)

Группы	Отделы коры головного мозга	
	париетальная кора	гиппокамп
НАДН-ДГ		
контроль	0,21 (0,20; 0,26)	0,22 (0,19; 0,26)
опыт	0,16 (0,15; 0,18)*	0,17 (0,16; 0,18)*
СДГ		
контроль	0,18 (0,16; 0,19)	0,17 (0,16; 0,18)
опыт	0,11(0,1; 0,12)*	0,12 (0,11; 0,13)*
Г-6-Ф-ДГ		
контроль	0,23 (0,22; 0,25)	0,22 (0,2; 0,24)
опыт	0,16 (0,13; 0,19)*	0,17 (0,16; 0,18)*
ЛДГ		
контроль	0,11 (0,1; 0,13)	0,14 (0,13; 0,15)
опыт	0,14 (0,13; 0,15)*	0,18 (0,17; 0,19)*
КФ		
контроль	0,22 (0,2; 0,24)	0,24 (0,2; 0,25)
опыт	0,32 (0,3; 0,35)*	0,31 (0,3; 0,39)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.



А



Б

Рисунок 3 – Активность КФ в нейронах 5-го слоя париетальной коры крыс контрольной группы – А и ее повышение в опытной группе – Б. Цифровая микрофотография. Ув. 400.

участвующего в переносе электронов с НАДН на убихинон и являющегося важным связующим звеном между циклом Кребса и электронно-транспортной цепью, СДГ – ключевого фермента аэробного окисления сукцината в митохондриях, а также внемитохондриального фермента Г-6-Ф-ДГ, связанного с пентозофосфатным путем. Происходит компенсаторное возрастание активности ЛДГ как показателя анаэробного гликолиза и маркерного фермента лизосом КФ, отражающего возрастание процесса аутофагии, направленного на удаление поврежденных мембран и органелл в нейронах [3]. Отмеченные изменения свиде-

тельствуют о нарушении энергетического обмена нейронов париетальной коры и гиппокампа, что ведет к снижению их функциональной активности и гибели. В большей степени нарушения выражены в париетальной коре, нейроны которой более чувствительны к недостатку кислорода.

Данные цитохимических исследований согласуются с результатами, полученными при изучении ультраструктуры нейронов при ИГМ. Отмечаются изменения в митохондриях: они набухают и распределяются в цитоплазме неравномерно, кристы их разрушаются. Снижение количества митохондрий, количества и длины их



Рисунок 4 – Активность КФ в нейронах пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа крыс контрольной группы – А и ее повышение в опытной группе – Б. Цифровая микрофотография. Ув. 400.

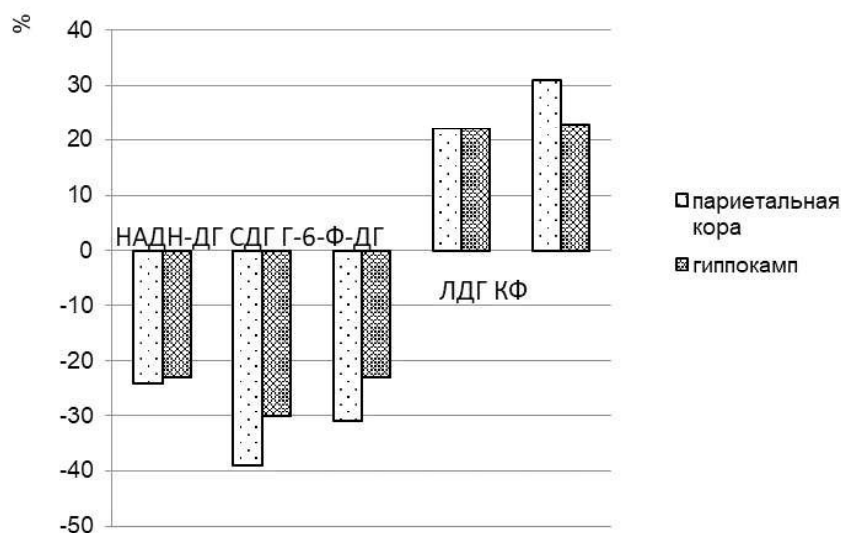


Рисунок 5 – Степень и направление изменения активности ферментов в цитоплазме нейронов 5-го слоя париетальной коры и пирамидного слоя поля СА1 гиппокампа крыс с ИГМ:
НАДН-ДГ – НАДН-дегидрогеназа, СДГ – сукцинатдегидрогеназа, Г-6-Ф-ДГ – глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФ – кислая фосфатаза.

крист свидетельствует о нарушении энергетического обеспечения нейронов [9, 10].

Набухание митохондрий приводит к разрыву наружной мембраны, затем растяжению внутренней мембраны, нарушению ее барьерных свойств (прежде всего для катионов) и к полному разрушению данных органелл. Происходит изменение конфигурации канальцев гранулярной и гладкой эндоплазматической сети. Увеличивается число свободных рибосом вследствие их отсоединения от мембран гранулярной эндоплазматической сети. При гипоксическом повреждении нейрон сокращает экспорт белка и стремится

направить максимальное его количество на внутренние потребности [11]. Это является одним из проявлений формирующегося в клетке энергодифицита: фиксация рибосом к мембранам шероховатого эндоплазматического ретикулума, происходящая при участии белка рибофорина, является энергозависимым процессом. Возрастает общее количество и размеры лизосом. Выходят в цитоплазму и активизируются их гидролитические ферменты – катепсины, рибонуклеаза, кислая фосфатаза, дезоксирибонуклеаза, гиалуронидаза и другие ферменты, запуская в клетке процессы аутофагии [9-12].

При инициации механизмов ишемии в нейронах головного мозга происходит увеличение $[H^+]$ с развитием ацидоза и $[Ca^{2+}]$. В результате повышения содержания $[Ca^{2+}]$ происходит активация ферментов, ведущих к дезорганизации метаболизма, а также к нарушению возбудимости и повышению проницаемости плазматической мембраны для ионов [13, 14].

Нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза играет одну из ведущих ролей в нейродегенеративных процессах в мозге при его ишемии наряду с такими факторами, как глутаматергическая сигнальная трансдукция, оксидативный стресс, воспаление, что в совокупности приводит к апоптозу нейронов [13, 14].

Таким образом, субтотальная ишемия головного мозга приводит к тяжелому энергетическому дефициту нейронов парietальной коры и гиппокампа крыс. В большей степени нарушения выражены в парietальной коре, нейроны которой более чувствительны к недостатку кислорода.

Литература

1. Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population / S. E. Sacco [et al.] // *Stroke*. – 1991 Oct. – Vol. 22, N 10. – P. 1236–1241.
2. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury / B. C. White [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2000 Oct. – Vol. 179, N S 1/2. – P. 1–33.
3. Chalmers, G. R. Adaptability of the oxidative capacity of motoneurons / G. Chalmers, R. R. Roy, V. R. Edgerton // *Brain. Res.* – 1992 Jan. – Vol. 570, N 1/2. – P. 1–10.
4. Oxidative damage of rat liver mitochondria during exposure to t-butyl hydroperoxide. Role of Ca^{2+} ions in oxidative

processes / I. B. Zavodnik [et al.] // *Life Scis.* – 2013 Jan. – Vol. 92, N 23. – P. 1110–1117.

5. The Correcting Effects of Dihydroquercetin in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury / N. Y. Maksimovich [et al.] // *Biomed. Khim.* – 2014 Nov-Dec. – Vol. 60, N 6. – P. 643–650.
6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes : (text with EEA relevance) // *Official J. Eur. Union*. – 2010 Oct. – Vol. 53, N L 276. – P. 33–79.
7. Пирс, Э. Гистохимия: теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М. : Изд-во иностран. лит., 1962. – 962 с.
8. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – 6th ed. – London : Academic Press, 2007. – 456 p.
9. Батин, Н. В. Компьютерный статистический анализ данных : учеб.-метод. пособие / Н. В. Батин. – Минск : Ин-т подгот. науч. кадров НАН Беларуси, 2008. – 160 с.
10. Gallyas, F. Supravital microwave experiments support that the formation of «dark» neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system / F. Gallyas, J. Pal, P. Bukovics // *Brain. Res.* – 2009 May. – Vol. 1270. – P. 152–156.
11. Giffard, R. G. Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes / R. G. Giffard, R. A. Swanson // *Glia*. – 2005 Jun. – Vol. 50, N 4. – P. 299–306.
12. Generalization of seizures parallels the formation of «dark» neurons in the hippocampus and pontine reticular formation after focal-cortical application of 4-aminopyridine (4-AP) in the rat / P. Baraskay [et al.] // *Brain. Res.* – 2008 Sep. – Vol. 1228. – P. 217–228.
13. Chan, P. H. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia / P. H. Chan // *Neurochem. Res.* – 2004 Nov. – Vol. 29, N 11. – P. 1943–1949.
14. Chen, H. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia / H. Chen, D. Sun // *Neurol. Res.* – 2005 Apr. – Vol. 27, N 3. – P. 280–286.

Поступила 15.12.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Sacco SE, Whisnant JP, Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM. Epidemiological characteristics of lacunar infarcts in a population. *Stroke*. 1991 Oct;22(10):1236-41.
2. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci*. 2000 Oct 1;179(S 1-2):1-33.
3. Chalmers GR, Roy RR, Edgerton VR. Adaptability of the oxidative capacity of motoneurons. *Brain Res*. 1992 Jan;570(1-2):1-10.
4. Zavodnik IB, Dremza IK, Cheshchevik VT, Lapshina EA, Zamaraewa M. Oxidative damage of rat liver mitochondria during exposure to t-butyl hydroperoxide. Role of Ca^{2+} ions in oxidative processes. *Life Sci*. 2013 Jun;92(23):1110-7. doi: 10.1016/j.lfs.2013.04.009
5. Maksimovich NY, Dremza IK, Troian EI, Maksimovich

YN, Borodinski AN. The Correcting Effects of Dihydroquercetin in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomed Khim*. 2014 Nov-Dec;60(6):643-50.

6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: (text with EEA relevance). *Official J Eur Union*. 2010 Oct;53(L 276):33-79.
7. Pirs E. Histochemistry: theoretical and applied. Moscow, RF: Izd-vo inostran lit; 1962. 962 p. (In Russ.)
8. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. London: Academic Press; 2007. 456 p.
9. Batin NV. Computer statistical data analysis: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: In-t podgot nauch kadrov NAN Belarusi; 2008. 160 p. (In Russ.)
10. Gallyas F, Pál J, Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of «dark» neurons

- is propelled by phase transition in an intracellular gel system. *Brain Res.* 2009 May;1270:152-6. doi: 10.1016/j.brainres.2009.03.020
11. Giffard RG, Swanson RA. Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes. *Glia.* 2005;50(4):299-306.
12. Baracska P, Szepesi Z, Orbán G, Juhász G, Czúrkó A. Generalization of seizures parallels the formation of "dark" neurons in the hippocampus and pontine reticular formation after focal-cortical application of 4-aminopyridine (4-AP) in the rat. *Brain Res.* 2008 Sep;1228:217-28. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.044
13. Chan PH. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *Neurochem Res.* 2004 Nov;29(11):1943-9.
14. Chen H, Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol Res.* 2005 Apr;27(3):280-6. doi: 10.1179/016164105X25243

Submitted 15.12.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Бонь Е.И. – ассистент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;

Максимович Н.Е. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;

Зиматкин С.М. – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Bon L.I. – lecturer of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University;

Maksimovich N.Ye. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University;

Zimatkin S. M. – Doctor of Biological Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова. E-mail: e_bon@list.ru – Бонь Елизавета Игоревна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov. E-mail: e_bon@list.ru – Lizaveta I. Bon.

СИСТЕМА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЭКСТРЕМАЛЬНО-АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ И ПАНРЕЗИСТЕНТНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К КОМБИНАЦИЯМ АНТИБИОТИКОВ

ТАПАЛЬСКИЙ Д.В.¹, БОНДА Н.А.², ЛАГУН Л.В.¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 50-58.

MICROBIOLOGICAL MONITORING SYSTEM OF EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT AND PANDRUG-RESISTANT BACTERIAL PATHOGENS DETERMINING THE SENSITIVITY TO ANTIBIOTIC COMBINATIONS

TAPALSKI D.V.¹, BONDA N.A.², LAGUN L.V.¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(1):50-58.

Резюме.

Цель – организовать систему микробиологического мониторинга, основанную на выявлении эпидемически значимых антибиотикорезистентных штаммов и определении их чувствительности к антибиотикам и их комбинациям.

Материал и методы. Для 130 экстремально-антибиотикорезистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, выделенных в 2016-2017 гг. в 21 организации здравоохранения Гомельской области, выполнена детекция генов карбапенемаз методом ПЦР в реальном времени и определение минимальных подавляющих концентраций антибиотиков методом двукратных серийных разведений в бульоне. Дополнительно для каждого микроорганизма выполнено определение чувствительности к 11 двойным комбинациям антибиотиков методом тестирования бактерицидности различных концентраций.

Результаты. Среди 82 экстремально-резистентных изолятов *P.aeruginosa* выявлено 8 изолятов (9,8%) с полной устойчивостью к антибиотикам (МПК колистина 4 и более мкг/мл) и 72 изолята (87,2%), чувствительных только к колистину. Большинство включенных в исследование штаммов *A.baumannii* и *K.pneumoniae* сохраняли чувствительность только к колистину и тигециклину. Продукция карбапенемаз выявлена у 11,0% изолятов *P.aeruginosa* (металло-бета-лактамаза VIM), всех изолятов *A.baumannii* (карбапенемаза OXA-23 – у 2,7% изолятов, карбапенемаза OXA-40 – у 97,3% изолятов), 30,6% изолятов *K.pneumoniae* (карбапенемаза OXA-48 у 25,0% изолятов, металло-бета-лактамаза NDM – у 5,6% изолятов). Выявлена бактерицидная активность всех комбинаций с включением колистина в отношении большинства исследуемых штаммов *K.pneumoniae* и *A.baumannii*. В отношении *P.aeruginosa* наиболее активными были комбинации меропенем-колистин и имипенем-колистин (бактерицидная активность для 82,9% и 89,0% изолятов).

Закключение. Показано, что экстремальная антибиотикорезистентность *A.baumannii* и *K.pneumoniae* ассоциирована с продукцией карбапенемаз. Выявлены комбинации антибиотиков, эффективные в отношении экстремально-антибиотикорезистентных микроорганизмов.

Ключевые слова: клебсиеллы, псевдомонады, ацинетобактеры, антибиотикорезистентность, комбинации антибиотиков, карбапенемазы.

Abstract.

Objectives. To organize the system of microbiological monitoring based on the detection of epidemiologically significant antibiotic-resistant isolates and determination of their sensitivity to antibiotics and their combinations.

Material and methods. Carbapenemases genes detection by means of real-time PCR method and determination of minimal inhibitory antibiotic concentrations with the help of twofold serial broth dilutions method were carried out for 130 extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* clinical strains isolated in 2016-2017 years in 21 health care institutions of Gomel Region. In addition, for each microorganism sensitivity to 11 double antibiotic combinations was determined by testing the bactericidal activity of various concentrations.

Results. 8 isolates (9,8%) with resistance to all antibiotics (with colistin MIC of 4 and more mcg/ml) and 72 isolates (87,2%) sensitive only to colistin were detected among 82 extensively drug-resistant *P.aeruginosa* isolates. Most of the strains of *A.baumannii* and *K.pneumoniae* included in the study remained sensitive only to colistin and tigecycline. The carbapenemases production was detected in 11,0% of the *P.aeruginosa* isolates (metallo- β -lactamase VIM); all isolates of *A.baumannii* (carbapenemase OXA-23 – in 2,7% of the isolates, carbapenemase OXA-40 – in 97,3% of the isolates); 30,6% of the *K.pneumoniae* isolates (carbapenemase OXA-48 – in 25,0% of the isolates, metallo- β -lactamase NDM – in 5,6% of the isolates). The bactericidal activity of all combinations with the inclusion of colistin for the majority of the investigated strains of *K.pneumoniae* and *A.baumannii* has been revealed. The combinations of meropenem-colistin and imipenem-colistin demonstrated the greatest activity against *P.aeruginosa* (bactericidal activity was detected for 82,9% and 89,0% of the isolates).

Conclusions. It has been shown that the extensive antibiotic resistance of *A.baumannii* and *K.pneumoniae* is associated with the production of carbapenemases. Antibiotic combinations, effective against extensively antibiotic-resistant microorganisms have been found.

Key words: *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, antibiotic resistance, antibiotic combinations, carbapenemases.

Формирование устойчивости к антибиотикам среди энтеробактерий и грамотрицательных неферментирующих бактерий может быть связано с различными механизмами, однако наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет продукция приобретенных карбапенемаз. Опасность этих ферментов обусловлена их широким спектром каталитической активности и способностью к быстрому горизонтальному распространению в бактериальных популяциях [1]. Отдельные эпидемиологически значимые клоны полиантибиотикорезистентных продуцентов карбапенемаз способны быстро распространяться на обширных территориях и вызывать тяжелые генерализованные инфекции [2].

Основным направлением терапии инфекций, вызванных экстремально-антибиотикорезистентными бактериями, является использование комбинаций антибиотиков, обладающих синергидным действием [3]. В многочисленных исследованиях установлено, что для подбора эффективных комбинаций антибиотиков целесообразно проводить микробиологическое тестирование бактериальных изолятов, выделенных от конкретного пациента [4]. В Беларуси и странах СНГ тестирование эффективности комбинаций антибиотиков не проводится, что связано с отсутствием доступных методик и подготовленных кадров. С исследовательской целью для опре-

деления антимикробного эффекта комбинаций антибиотиков в мире используются различные методы, большинство из них является дорогостоящими и трудозатратными, не применимыми для рутинного использования в клинической практике. На основе разработанного в 2000 г. в Канаде метода MCBT (Multiple combination bactericidal testing, тестирование бактерицидности различных комбинаций) [5], с учетом современных данных о фармакокинетике и фармакодинамике антибиотиков, нами создан и адаптирован микробиологический метод, позволяющий подбирать эффективные комбинации из двух или трех антибиотиков, обладающие бактерицидной активностью в отношении экстремально-антибиотикорезистентных бактерий.

Цель исследования – организовать систему микробиологического мониторинга, основанную на выявлении эпидемически значимых антибиотикорезистентных штаммов и определении чувствительности к антибиотикам и их комбинациям.

Материал и методы

При проведении рутинных микробиологических исследований в микробиологической лаборатории Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ГОЦГЭиОЗ) в 2016-2017 гг. был отобран 141

клинический изолят *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii* со множественной и экстремальной устойчивостью к антибактериальным препаратам. Указанные изоляты были выделены от пациентов, госпитализированных в 11 организаций здравоохранения г. Гомеля. Также в исследование включены 40 клинических экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, поступивших на реидентификацию в микробиологическую лабораторию ГОЦГЭиОЗ из 10 районных и зональных центров гигиены и эпидемиологии Гомельской области. Все изоляты были выделены из различных видов клинического материала – мокроты, крови, раневого отделяемого, экссудатов, интраоперационного материала, мочи в диагностически значимых количествах. Реидентификация изолятов была выполнена с использованием автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact на идентификационных картах VITEK 2 GN (bioMérieux, Франция).

Определение чувствительности к 17 антибактериальным препаратам (ампициллин/сульбактаму, пиперациллину, цефуроксиму, цефуроксим аксетилу, цефиксиму, цефтриаксону, цефепиму, азтреонаму, меропенему, левофлоксацину, моксифлоксацину, миноциклину, тетрациклину, тигециклину, хлорамфениколу, колистину, триметоприму) выполнено на анализаторе VITEK 2 Compact с использованием диагностических карт AST-XN-05 в соответствии с инструкциями производителя.

Для определения различных уровней антибиотикорезистентности использовались международные согласительные критерии: мультирезистентность (MDR – multidrug resistance) – нечувствительность по крайней мере к одному антибиотику в трех и более категориях антимикробных препаратов, экстремальная резистентность (XDR – extensively drug resistance) – нечувствительность по крайней мере к одному антибиотику во всех категориях антимикробных препаратов, за исключением 1-2 категорий, панрезистентность (PDR – pandrug resistance) – не-

чувствительность ко всем антибиотикам во всех категориях антимикробных препаратов [6].

Для изолятов *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* и *A.baumannii* с выявленной автоматизированным методом экстремальной антибиотикорезистентностью методом ПЦР в реальном времени выполнена детекция генов карбапенемаз. Для проведения ПЦР использовали диагностические наборы производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация. Информация о выявляемых генах и используемых тест-системах представлена в таблице 1.

Экстракцию ДНК бактериальных культур, амплификацию с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени на амплификаторе RotorGene 3000 (Corbett Research, Австралия), анализ и интерпретацию полученных результатов выполняли в соответствии с инструкциями производителя диагностических наборов.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков определяли методом двукратных серийных разведений в бульоне Мюллера-Хинтона (BD, Франция). Тестирование проводили в стерильных 96-луночных полистироловых планшетах (Sarstedt, Германия) в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [7]. При учете и интерпретации результатов руководствовались стандартами EUCAST [8]. Качество исследований контролировали штаммами *E.coli* ATCC 25922 и *P.aeruginosa* ATCC 27853.

Определение чувствительности к комбинациям антибиотиков выполняли модифицированным методом тестирования бактерицидности различных комбинаций. Готовили рабочие растворы антибиотиков, содержащие тестируемые пороговые фармакокинетические/фармакодинамические концентрации (ФК/ФД концентрации) антибиотика (табл. 2), увеличенные в 10 раз. В качестве разбавителя использовали бульон Мюллера-Хинтона. В бульоне Мюллера-Хинтона готовили взвеси исследуемых микроорганизмов, содержащих $6 \div 8 \cdot 10^5$ мл⁻¹ бактериальных клеток

Таблица 1 – Гены карбапенемаз и используемые диагностические наборы для их выявления

Микроорганизм	Выявляемые гены карбапенемаз	Диагностические наборы
<i>K.pneumoniae</i>	bla _{KPC} , bla _{OXA-48}	АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL
	bla _{VIM} , bla _{IMP} , bla _{NDM}	АмплиСенс MDR MBL-FL
<i>P.aeruginosa</i>	bla _{VIM} , bla _{IMP} , bla _{NDM}	АмплиСенс MDR MBL-FL
<i>A.baumannii</i>	bla _{OXA-23} , bla _{OXA-40} , bla _{OXA-58}	АмплиСенс MDR Ab-OXA-FL

Таблица 2 — Концентрации антибиотиков для тестирования в составе комбинаций

Антибиотик	Краткое обозначение	Тестируемая в составе двойных комбинаций концентрация (ФК/ФД), мкг/мл
Меропенем	МЕР	8
Имипенем	ИМП	8
Цефтазидим	ЦЕФ	8
Азтреонам	АЗТ	8
Амикацин	АМК	16
Левифлоксацин	ЛЕВ	1
Тигециклин	ТИГ	0,5
Фосфомицин	ФОС	32
Колистин	КОЛ	2
Сульбактам	СУЛ	4

в логарифмической стадии роста. Комбинации из двух антибиотиков готовили в лунках стерильных 96-луночных полистироловых планшетов (Sarstedt, Германия). Для тестирования одной культуры использовали горизонтальный ряд из 12 лунок, при этом в лунки 1-11 вносили различные комбинации из двух антибиотиков, лунка 12 не содержала антибиотиков и использовалась в качестве контроля роста культуры. На одном планшете в горизонтальных рядах А...Н проводили определение чувствительности к 11 комбинациям антибиотиков одновременно для 8 различных бактериальных культур, принадлежащих к одному виду. После инокуляции лунок суспензиями исследуемых микроорганизмов планшеты закрывали крышками, помещали в герметичные пакеты из полиэтилена для предотвращения испарения среды из лунок и инкубировали 48 ч при температуре 35°C.

Для определения бактерицидного эффекта комбинаций антибиотиков после инкубации планшетов делали высев 10 мкл содержимого из каждой лунки на сектор плотной питательной среды, посеvy инкубировали 18-24 ч при 35°C. Оценивали микробиологическую эффективность каждой из тестируемых комбинаций антибиотиков. Положительный результат (бактерицидный эффект комбинации) указывали при отсутствии микробного роста на соответствующем секторе либо при наличии роста в нем не более чем 1 колонии микроорганизмов.

Результаты и обсуждение

Из 36 клинических изолятов *K.pneumoniae*, включенных в исследование, экстремальная антибиотикорезистентность выявлена у 11 изоля-

тов. Все они сохраняли чувствительность только к колистину и тигециклину и являлись продуцентами карбапенемаз (МБЛ NDM – 2 изолята, ОХА-48 – 9 изолятов). Гистограммы распределения МПК меропенема, тигециклина, фосфомицина и колистина для экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *K.pneumoniae* представлены на рисунке 1.

Из 92 клинических изолятов *P.aeruginosa*, включенных в исследование, экстремальная антибиотикорезистентность выявлена у 82 изолятов. Из них 74 изолята сохраняли чувствительность только к колистину, 8 изолятов были устойчивы ко всем антибиотикам, включая колистин (состояние панрезистентности). Продукция карбапенемаз (метало-бета-лактамаза VIM) выявлена у 9 изолятов (11,0%), у остальных 73 экстремально-антибиотикорезистентных и панрезистентных изолятов *P.aeruginosa* устойчивость к β -лактамам не была связана с продукцией карбапенем-гидролизующих ферментов. Гистограммы распределения МПК меропенема, имипенема, цефтазидима и колистина для экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P.aeruginosa* представлены на рисунке 2.

Из 44 клинических изолятов *A.baumannii*, включенных в исследование, экстремальная антибиотикорезистентность выявлена у 37 изолятов. Все они были чувствительны к тигециклину, 35 изолятов сохраняли чувствительность к колистину, 4 изолята были чувствительны к сульбактаму. Все экстремально-антибиотикорезистентные изоляты являлись продуцентами ОХА-карбапенемаз: ОХА-23 – 1 изолят (2,7%), ОХА-40 – 36 изолятов (97,3%). Гистограммы распределения МПК меропенема, тигециклина, сульбактама и колистина для экстремально-

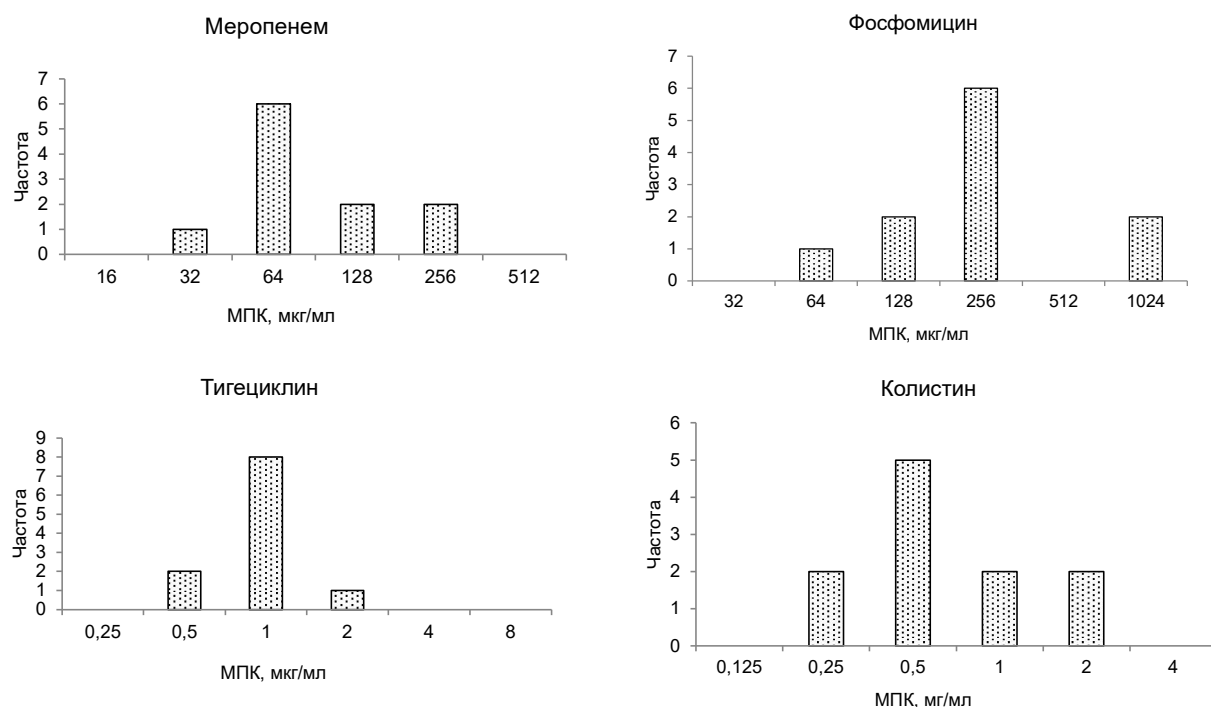


Рисунок 1 – Распределение МПК меропенема, фосфомицина, тигециклина и колистина для экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *K. pneumoniae*.

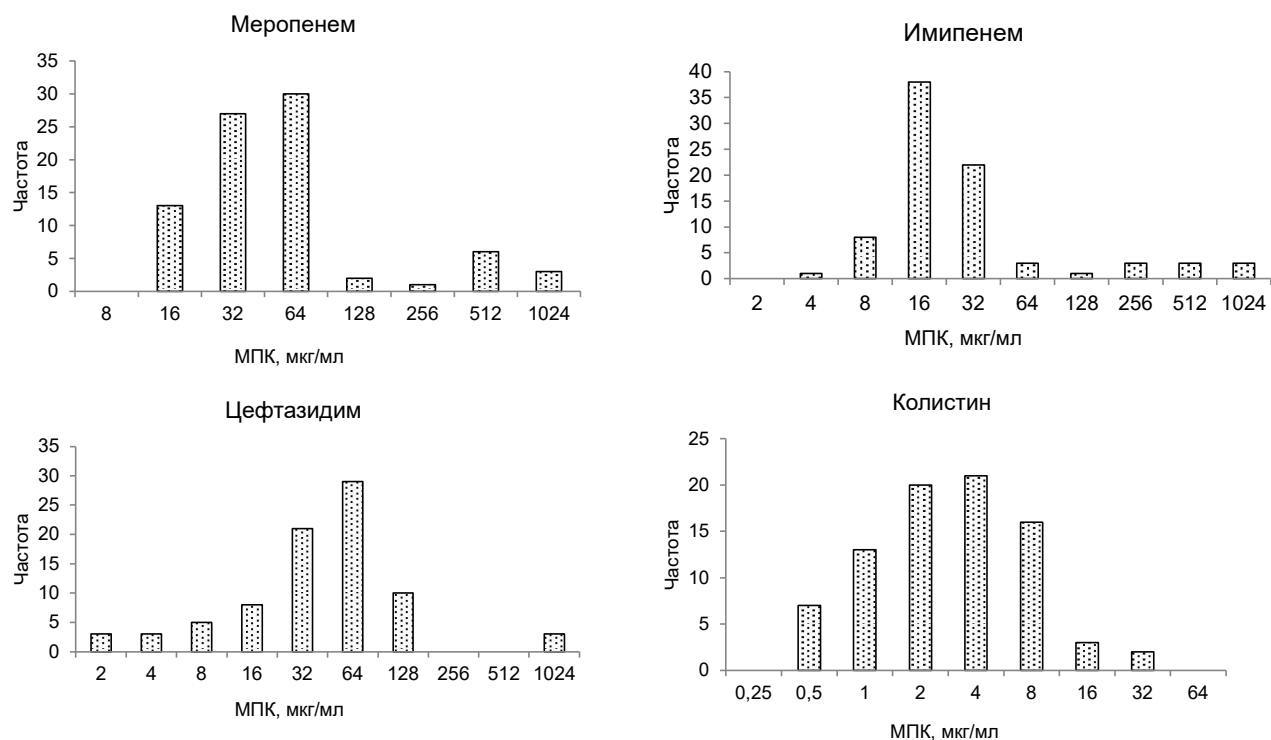


Рисунок 2 – Распределение МПК меропенема, имипенема, цефтазидима и колистина для экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в Гомельской области.

антибиотикорезистентных изолятов *A. baumannii* представлены на рисунке 3.

Отмечена бактерицидная активность всех

комбинаций с включением колистина (меропенем – колистин, амикацин – колистин, левофлоксацин – колистин, тигециклин – колистин, фос-

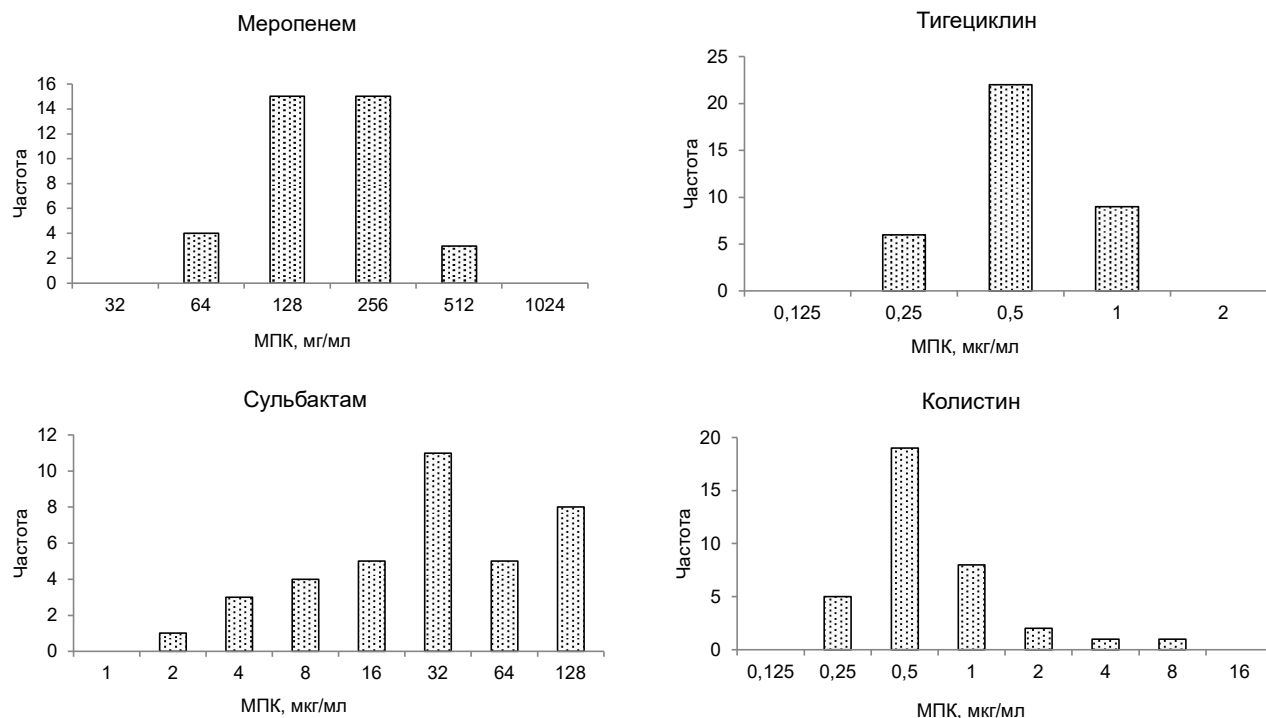


Рисунок 3 – Распределение МПК меропенема, тигециклина, сульбактама и колистина для экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *A. baumannii*, выделенных в Гомельской области.

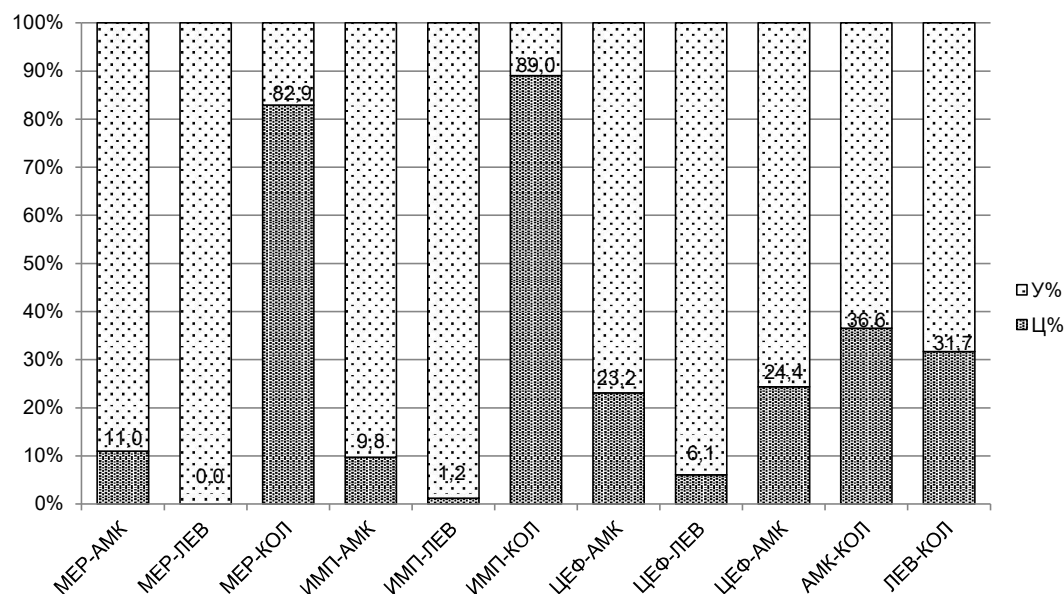


Рисунок 4 – Эффективность различных комбинаций из двух антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa*: МЕР – меропенем, ИМП – имипенем, ЦЕФ – цефтазидим, АМК – амикацин, ЛЕВ – левофлоксацин, КОЛ – колистин, «У» – устойчивость, «Ц» – бактерицидный эффект.

фомицин – колистин) в отношении большинства исследуемых штаммов *K. pneumoniae*, что может быть связано с невысокими значениями МПК колистина и отсутствия устойчивости к нему у всех тестируемых изолятов. Комбинации меропенема

с фосфомицином, левофлоксацином, амикацином, а также комбинации амикацин-тигециклин и амикацин-левофлоксацин не обладали бактерицидной активностью.

Результаты тестирования 11 комбинаций

антибиотиков в отношении 74 экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P.aeruginosa* представлены на рисунке 4. Наиболее активными были комбинации меропенем-колистин и имипенем-колистин (бактерицидная активность в отношении 82,9% и 89,0% изолятов соответственно). В отношении панрезистентного изолята *P.aeruginosa* БП-018 ни одна из тестируемых двойных комбинаций антибиотиков не проявляла бактерицидной активности. В отношении экстремально-антибиотикорезистентных и панрезистентных изолятов *P.aeruginosa* БП-005, БП-020, БП-022, БП-033, БП-035, БП-061, БП-109 бактерицидная активность обнаружена только для одной из 11 протестированных комбинаций антибиотиков (меропенем-колистин или имипенем-колистин). Для указанных изолятов дополнительно проведено определение чувствительности к двойным и тройным комбинациям антибиотиков, включающим в себя ванкомицин или рифампицин. Комбинация рифампицин-колистин-меропенем оказывала бактерицидный эффект на все включенные в дополнительное исследование штаммы. Комбинации ванкомицин-колистин-меропенем, ванкомицин-колистин-имипенем, рифампицин-колистин-амикацин были бактерицидными в отношении 7 из 8 исследуемых штаммов.

Результаты тестирования 11 комбинаций антибиотиков в отношении 37 экстремально-

антибиотикорезистентных изолятов *A.baumannii* представлены на рисунке 5. Отмечена бактерицидная активность для всех комбинаций с включением колистина. Бактерицидная активность других комбинаций не превышала 6% для всех комбинаций с включением меропенема и 30% для комбинаций с включением сульбактама.

Заключение

Показано, что экстремальная антибиотикорезистентность *A.baumannii* и *K.pneumoniae* ассоциирована с продукцией карбапенемаз – ферментов, способных эффективно гидролизовать большинство β -лактамных антибиотиков. Штаммы *A.baumannii* и *K.pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы, отличались высокими значениями МПК карбапенемов, многократно превышающими пороговые ФК/ФД концентрации. Большинство включенных в исследование штаммов *A.baumannii* и *K.pneumoniae* сохраняли чувствительность только к колистину и тигециклину, однако фармакокинетические и фармакодинамические особенности колистина не позволяют использовать его в виде монотерапии.

Методом тестирования бактерицидности различных комбинаций показано, что только двойные комбинации антибиотиков, включающие в себя колистин (меропенем – колистин, ами-

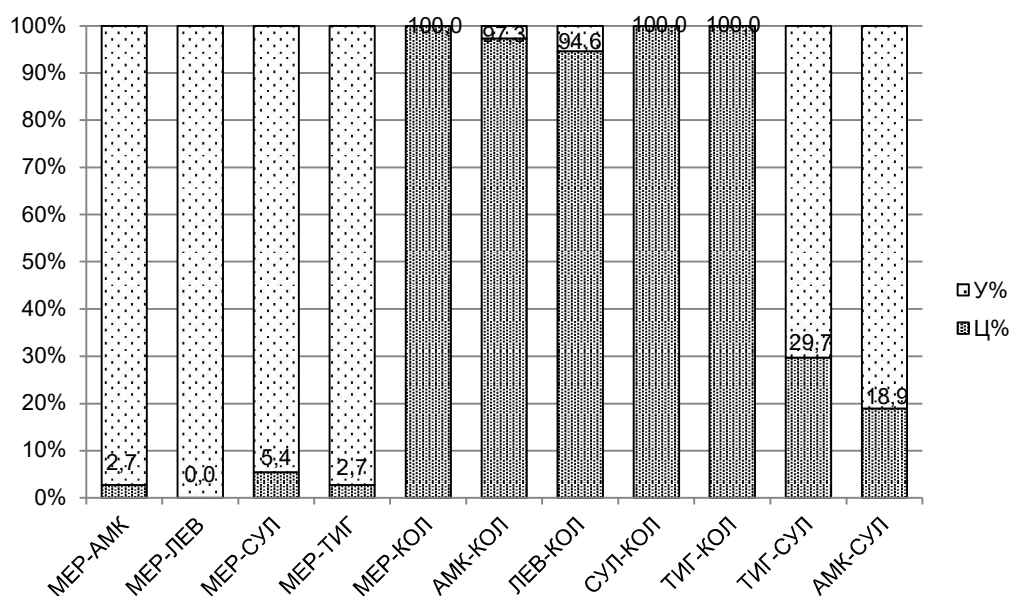


Рисунок 5 – Эффективность различных комбинаций из двух антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *A.baumannii*:
 МЕР – меропенем, АМК – амикацин, ЛЕВ – левофлоксацин, СУЛ – сульбактам, ТИГ – тигециклин,
 КОЛ – колистин, «У» – устойчивость, «Ц» – бактерицидный эффект.

кацин – колистин, левофлоксацин – колистин, тигециклин – колистин, фосфомицин – колистин), оказывают бактерицидное воздействие на экстремально-антибиотикорезистентные изоляты *K. pneumoniae*. Двойные комбинации с включением колистина (меропенем – колистин, амикацин – колистин, левофлоксацин – колистин, сульбактам – колистин, тигециклин – колистин) также оказывали бактерицидное воздействие на 95-100% экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *A. baumannii*.

Продукция карбапенемаз (металло-бета-лактамазы VIM) была выявлена только у 11% экстремально-антибиотикорезистентных изолятов *P. aeruginosa*. Таким образом, устойчивость к карбапенемам большинства экстремально-резистентных *P. aeruginosa* не связана с ферментативной инактивацией антибиотика, а вызвана другими механизмами (например, нарушением проницаемости клеточной стенки или активным выведением антибиотика из периплазмы). Среди 82 экстремально-резистентных изолятов *P. aeruginosa* выявлено 8 изолятов с полной устойчивостью к антибиотикам (МПК колистина 4 и более мкг/мл). Наиболее активными в отношении экстремально-резистентных изолятов *P. aeruginosa* были комбинации меропенем-колистин и имипенем-колистин (бактерицидная активность для 82,9% и 89,0% изолятов соответственно). Тройная комбинация рифампицин-колистин-меропенем оказалась бактерицидной в отношении всех панрезистентных изолятов.

По результатам проведенного исследования подготовлена и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Методы определения чувствительности к комбинациям антибиотиков грамотрицательных бактерий с экстремальной и полной антибиотикорезистентностью».

Работа выполнена при финансовой поддержке Инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета (инновационный проект «Внедрить в практику

здравоохранения Гомельской области систему микробиологического тестирования комбинаций антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных возбудителей бактериальных инфекций», договор №30/08 от 30 августа 2016 г., № госрегистрации 20164463 от 05.12.2016).

Литература

1. Тапальский, Д. В. Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции / Д. В. Тапальский, В. А. Осипов, С. В. Жаворонок // Мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 10–15.
2. Woodford, N. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance / N. Woodford, J. F. Turton, D. M. Livermore // FEMS Microbiol. Rev. – 2011 Sep. – Vol. 35, N 5. – P. 736–755.
3. Zavascki, A. P. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria / A. P. Zavascki, J. B. Bulitta, C. B. Landersdorfer // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. – 2013 Dec. – Vol. 11, N 12. – P. 1333–1353.
4. In vitro synergistic activity of colistin and ceftazidime or ciprofloxacin against multidrug-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* / B. B. D'Souza [et al.] // Microb. Drug Resist. – 2014 Dec. – Vol. 20, N 6. – P. 550–554.
5. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia* / S. D. Aaron [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2000 Apr. – Vol. 161, N 4, pt. 1. – P. 1206–1212.
6. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2012 Mar. – Vol. 18, N 3. – P. 268–281.
7. ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни. – Введ. 2012-03-01. – М.: Стандартинформ, 2011. – 23 с.
8. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. V. 6.0 [Electronic resource] / The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. – 2016. – Mode of access: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.

Поступила 15.12.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Tapal'skiy DV, Osipov VA, Zhavoronok SV. Carbapenemases of gram-negative pathogens: spread and methods of detection. Med Zhurn. 2012;(2):10-5. (In Russ.)
2. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant

Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2011 Sep;35(5):736-55. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00268.x.

3. Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria.

- Expert Rev Anti Infect Ther. 2013 Dec;11(12):1333-53. doi: 10.1586/14787210.2013.845523.
4. D'Souza BB, Padmaraj SR, Rekha PD, Tellis RC, Prabhu S, Pothan P. In vitro synergistic activity of colistin and ceftazidime or ciprofloxacin against multidrug-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Microb Drug Resist. 2014 Dec;20(6):550-4. doi: 10.1089/mdr.2014.0006.
5. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, Macdonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. Am J Resp Crit Care Med. 2000 Apr;161(4 Pt 1):1206-12. doi: 10.1164/ajrcm.161.4.9907147
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
7. GOST R ISO 20776-1-2010. Clinical laboratory studies and diagnostic test systems in vitro. Study of the sensitivity of infectious agents and evaluation of functional specifications for the study of sensitivity to antimicrobial means. Part 1. Reference method laboratory studies of the activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria causing infectious diseases. Vved 2012-03-01. Moscow, RF: Standartinform; 2011. 23 p. (In Russ.)
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. V. 6.0 [Electronic resource]. 2016. Mode of access: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.

Submitted 15.12.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Тапальский Д.В. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Гомельский государственный медицинский университет;

Бонда Н.А. – врач-бактериолог микробиологической лаборатории, Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья;

Лагун Л.В. – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Гомельский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Tapalski D.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Medical Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University;

Bonda N.A. – doctor-bacteriologist of the Microbiological Laboratory, Gomel Regional Centre of Hygiene, Epidemiology and Public Health;

Lagun L.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Medical Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии. E-mail: tapalskiy@gsmu.by – Тапальский Дмитрий Викторович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246050, Gomel, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Medical Microbiology, Virology and Immunology. E-mail: tapalskiy@gsmu.by – Dmitry V. Tapalski.

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ВЕРОЯТНЫМ И ВЕРИФИЦИРОВАННЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

ТАЛАКО Т.М., СОРОКА Н.Ф.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 59-67.

CORRECTION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS WITH SUSPECTED AND VERIFIED ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

TALAKO T.M., SOROKA N.F.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(1):59-67.

Резюме.

Цель исследования – изучить влияние дополнительного приема холекальциферола на содержание общего витамина D и уровень антифосфолипидных антител (АФЛА) в крови у АФЛА-позитивных пациентов с вероятным и верифицированным антифосфолипидным синдромом (АФС) с исходным гиповитаминозом D.

Материал и методы. Проведено обследование и динамическое наблюдение за 30 пациентами с верифицированным АФС и 11 пациентами с вероятным АФС с исходным гиповитаминозом D. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В группу исследования (n=28) были включены 20 пациентов с верифицированным АФС и 8 пациентов с вероятным АФС, которым дополнительно перорально назначали витамин D3. Группа сравнения (n=13) были представлена 10 пациентами с верифицированным АФС и 3 пациентами с вероятным АФС, у которых был выявлен гиповитаминоз D и лечение холекальциферолом не назначалось. Уровень антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I (анти- β_2 -ГП I) в крови определяли иммуноферментным методом, наличие волчаночного антикоагулянта – в коагуляционных тестах, содержание общего витамина D (25(OH)D) – хемилюминесцентным методом.

Результаты. Выявлено, что назначение холекальциферола в дозе 500-1500 МЕ/сутки в течение 4,0 (3,0-6,5) месяцев приводит к значимому росту среднего уровня общего витамина D (25(OH)D) в крови: до лечения – 15,00 (12,30-17,88) нг/мл, после лечения – 28,60 (23,38-35,79) ($Z=4,49$; $p=0,001$) и увеличению доли лиц с содержанием 25(OH)D ≥ 20 нг/мл ($\chi^2_{McN}=15,43$; $p=0,001$). После проведения лечения холекальциферолом наблюдалось значимое снижение уровня анти- β_2 -ГП I антител класса IgG ($Z=2,41$; $p=0,016$). У пациентов группы сравнения значимой динамики уровня 25(OH)D в крови и содержания АФЛА в начале и в конце периода наблюдения отмечено не было. Заключение. Дополнительное назначение холекальциферола приводит к росту содержания 25(OH)D в крови и снижению уровня анти- β_2 -ГП I антител класса IgG и является патогенетически обоснованным у АФЛА-позитивных пациентов.

Ключевые слова: холекальциферол, антифосфолипидный синдром, антитела к β_2 -гликопротеину I, витамин D.

Abstract.

Objectives. To study the effect of vitamin D supplementation on the content of total vitamin D and the level of antiphospholipid antibodies (APLA) in the blood of APLA-positive patients with probable and verified antiphospholipid syndrome (APS) with initial hypovitaminosis D.

Material and methods. 58 patients with APS were examined. Patients with diagnosed vitamin D hypovitaminosis were selected for further observation and investigation of the effect of cholecalciferol on the level of APLA: 21 patients with verified APS and 9 patients with probable APS. The blood levels of antibodies to cardiolipin and β_2 -glycoprotein I (anti-

β_2 -GP I) were determined by ELISA test, the content of total vitamin D (25(OH)D) – by chemiluminescence method. Results. It was found that the addition of cholecalciferol at a dose of 500-1500 IU/day during 6 months leads to a significant increase in the mean level of 25(OH)D in the blood: before treatment – 15,27 (12,56-17,45) ng/ml, after treatment – 28,60 (22,46-36,10) ng/ml ($Z=4,66$, $p=0,001$) and an increase in the proportion of patients with the level of 25(OH)D ≥ 20 ng/ml ($\chi^2_{McN}=16,41$, $p=0,001$). After vitamin D supplementation a significant reduction in the level of anti- β_2 -GP I antibodies of IgG class was revealed ($Z=2,39$; $p=0,017$).

Conclusions. The administration of cholecalciferol in addition to the traditional treatment of APS leads to an increase in the level of 25(OH)D in the blood and a decrease in the level of anti- β_2 -GP I antibodies of IgG class and is pathogenetically justified in APLA-positive patients.

Key words: cholecalciferol, antiphospholipid syndrome, antibodies to β_2 -glycoprotein I, vitamin D.

За последние три десятилетия значительно возросли научные знания о роли витамина D в организме человека. Его эффекты выходят далеко за рамки регуляции гомеостаза кальция, поддержания состояния костной ткани и включают антипролиферативный, противовоспалительный, иммуномодулирующий, антидепрессивный, гипотензивный, антидиабетический, липолитический, анаболический и другие эффекты [1].

Активная форма витамина D – кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) связывается с рецепторами на клетках многих тканей, включая иммунную систему, что позволяет ему регулировать транскрипцию до 500 чувствительных генов [2]. Согласно литературным данным, витамин D является ключевым модулятором иммунного ответа и воспаления. Он ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, активирует макрофаги и дендритные клетки, воздействует на В- и Т-лимфоциты [3]. Эффекты холекальциферола различаются между различными субпопуляциями CD4+ Т-клеток-хелперов [4]. В целом, витамин D ингибирует провоспалительные функции Т-клеток-хелперов, одновременно стимулируя активность Т-клеток-регуляторов [5]. В свою очередь, дисфункция регуляторных Т-клеток может представлять собой один из механизмов развития и поддержания состояния аутоагрессии у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) [6]. Дефицит витамина D у таких пациентов может усиливать механизмы потери толерантности.

К настоящему моменту в литературе имеется не так много исследований, посвященных дополнительному приему витамина D при аутоиммунных заболеваниях. Контролируемые испытания с использованием холекальциферола (витамина D3) для лечения сахарного диабета 1 и 2 типа, рассеянного склероза, раннего ревматоидного артрита и системной красной волчанки

(СКВ) показали противоречивые результаты. В 2013 году был опубликован анализ 219 исследований по применению витамина D в комплексном лечении аутоиммунных заболеваний. Ученые пришли к выводу, что он, по-видимому, обладает эффектом по профилактике аутоиммунных заболеваний, но в этой области все еще недостаточно рандомизированных контролируемых клинических исследований [7].

Обеспеченность витамином D пациентов с АФС играет важную роль, оказывая влияние на иммунно-опосредованный тромбоз. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что витамин D участвует в поддержании баланса в работе системы гемостаза [8]. Низкие уровни общего витамина D у пациентов с АФС ассоциированы с наличием тромбозов в анамнезе, а также легочных, офтальмологических, кожных и неврологических проявлений АФС [9]. В исследовании Agmon-Levin N. и др. [9] показано, что кальцитриол тормозит экспрессию моноцитами тканевого фактора, индуцированную антителами к β_2 -гликопротеину I, что является одним из возможных механизмов развития тромбоза, опосредованного действием антифосфолипидных антител (АФЛА) при АФС. Это свидетельствует о наличии антитромботических свойств у витамина D.

Уровень общего витамина D (25(OH)D) в крови 30 нг/мл и выше не только обеспечивает максимальное воздействие витамина D на метаболизм кальция, костей и мышц. Он может способствовать проявлению дополнительных положительных эффектов витамина D для здоровья человека, выражающихся в снижении риска развития определенных видов рака, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета типа 2, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний [10].

В настоящее время лечение АФС направле-

но на профилактику тромбообразования и лечение последствий тромбозов. Не разработаны методы, позволяющие снизить уровни циркулирующих в крови пациентов АФЛА. Учитывая то, что многие пациенты с АФС (вероятным и верифицированным) имеют дефицит витамина D, исследование влияния витамина D3 на содержание АФЛА у таких пациентов с исходным гиповитаминозом D обладает высоким уровнем новизны, имеет высокую практическую и научную ценности.

Цель исследования – изучить влияние дополнительного приема холекальциферола на содержание общего витамина D и уровень антител в крови у АФЛА-позитивных пациентов с вероятным и верифицированным АФС с исходным гиповитаминозом D.

Материал и методы

Исследование проводилось в период 2012-2016 гг. на базе УЗ «9 городская клиническая больница» и УЗ «Минский консультационно-диагностический центр» г. Минска. Обследовано 79 пациентов с верифицированным АФС (согласно пересмотренным диагностическим критериям, Сидней, 2006) и 37 пациентов с вероятным АФС (наличие клинических проявлений АФС, не включенных в диагностические критерии заболевания, и присутствие АФЛА в крови). Достаточный уровень общего витамина D (содержание 25(ОН)D в крови ≥ 30 нг/мл) был выявлен у 17 пациентов (21,5%) с верифицированным АФС и у 5 пациентов (13,5%) с вероятным АФС, которые не вошли в дальнейшее наблюдение. Наступление беременности в процессе наблюдения у 37 пациенток, наличие острого нарушения мозгового кровообращения на начало исследования у 1 пациента или отсутствие результатов контрольного обследования послужило причиной для исключения указанных пациентов из исследования. Таким образом, нами было проведено обследование и динамическое наблюдение за 30 пациентами с верифицированным АФС и 11 пациентами с вероятным АФС с исходным гиповитаминозом D. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В группу исследования (n=28) вошли 20 пациентов с верифицированным АФС и 8 пациентов с вероятным АФС, которым дополнительно перорально назначался витамин D3. При наличии дефицита витамина D у пациентов (25(ОН)D < 20 нг/мл) доза холекальциферола составляла 1000-1500 МЕ/сутки, при наличии не-

достаточности (25(ОН)D от 20,0 до 29,9 нг/мл) – 500 МЕ/сутки. Группа сравнения (n=13) были представлена 10 пациентами с верифицированным АФС и 3 пациентами с вероятным АФС, лечение холекальциферолом которым не назначалось. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

Средняя длительность наблюдения пациентов группы исследования составила 4,0 (3,0-6,5) месяцев, группы сравнения – 6,0 (4,1-7,0) месяцев. В группе исследования было 25 женщин (89,3%), в группе сравнения – 11 женщин (84,6%). Средний возраст пациентов группы исследования составил 34,5 (28,5-44,0) лет, группы сравнения – 28,0 (25,0-47,0). Группы были сопоставимы по половому составу (p=0,645), возрасту пациентов (p=0,370) и длительности наблюдения (p=0,069). Объективный осмотр пациентов, определение содержания АФЛА, количества тромбоцитов и уровня 25(ОН)D в периферической крови проводили на начало исследования и после окончания курса лечения витамином D3 (группа исследования) или периода наблюдения (группа сравнения).

Пациенты с верифицированным АФС и наличием акушерских осложнений в анамнезе и пациенты с вероятным АФС получали лечение антиагрегантами (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – 75 мг/сутки), пациенты с верифицированным АФС и тромбозами в анамнезе – антагонистами витамина K – (варфарин в дозе, обеспечивающей поддержание международного нормализованного отношения в рекомендуемых пределах) или новыми пероральными антикоагулянтами – прямой ингибитор фактора Ха (ривароксабан – 20 мг/сутки). Пациенты с наличием клинических проявлений АФС и высоких цифр АФЛА дополнительно получали гидроксихлорохин – 200 мг/сутки, который был назначен не менее, чем за 6 месяцев до начала исследования. Его доза была стабильной в течение не менее 2 месяцев до начала исследования и оставалась без изменений на протяжении всего периода исследования.

В случае наличия сопутствующей СКВ (у 6 пациентов группы исследования и у 3 – группы сравнения) пациенты получали глюкокортикостероиды (ГКС) – метилпреднизолон в дозе 4-6 мг/сутки. Такая доза ГКС является низкой и не оказывает значимого воздействия на катаболизм витамина D [11].

Общий анализ крови выполняли на авто-

матическом гематологическом анализаторе «Cell Dyn 3700» (Abbott Co., США). Уровень антител к кардиолипину (анти-КЛ) и к β_2 -гликопротеину I (анти- β_2 -ГП I) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Euroimmun AG, Германия). Верхняя граница референтного диапазона лабораторного набора для определения уровня анти-КЛ антител составляла 12 Ед/мл, для анти- β_2 -ГП I антител – 20 Ед/мл. Наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) определяли согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам, 2009). Содержание 25(ОН)D в крови определяли хемилюминесцентным методом.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе Statistica for Windows 10.0. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы и значениями 25-75 квартилей. Различия между двумя независимыми группами по количественному признаку определяли с помощью U-теста Манна-Уитни, по качественному признаку – критерия χ^2 . Различия между двумя зависимыми группами по количественному признаку определяли с помощью Z критерия Вилкоксона, по качественному признаку – с использованием критерия χ^2 по МакНемару. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группе исследования недостаточность витамина D до начала лечения (уровень 25(ОН)D – 20,0-29,9 нг/мл) была выявлена у 5 пациентов (17,9%), у оставшихся 23 пациентов (82,1%) – дефицит витамина D (25(ОН)D < 20,0 нг/мл), причем у 4 из них – глубокий дефицит (25(ОН)D < 10,0 нг/мл). В группе сравнения недостаточность витамина D имела место у 5 пациентов (38,5%), у 8 пациентов (61,5%) – дефицит витамина D.

После проведения курса лечения холекальциферолом ни у одного из пациентов не было выявлено глубокого дефицита витамина D, дефицит сохранился у 4 пациентов (14,3%), недостаточность была отмечена у 12 пациентов (42,9%). В целом, после курса лечения холекальциферолом в группе исследования уровень общего витамина D в крови увеличился у 27 пациентов (96,4%): у 12 пациентов (42,9%) он достиг рекомендуемых значений (25(ОН)D \geq 30,0 нг/мл), у 15 пациентов (53,6%) отмечен его рост, который, однако, не до-

стиг 30 нг/мл. У 1 пациента содержание общего витамина D в крови незначительно снизилось по сравнению с исходным уровнем.

В группе сравнения после окончания периода наблюдения у 8 пациентов (61,5%) был выявлен дефицит витамина D, из них у 1 пациента – глубокий дефицит, недостаточность – у 3 пациентов (23,1%), достаточный уровень 25(ОН)D в крови был отмечен у 2 пациентов (15,4%).

Содержание витамина D в крови пациентов, участвующих в исследовании, представлено на рисунках 1 и 2.

Исходный средний уровень 25(ОН)D в группах исследования и сравнения значимо не отличался и составил в группе исследования 15,0 (12,3-17,88) нг/мл, в группе сравнения – 16,08 (15,48-22,60) нг/мл ($p=0,090$).

В группе исследования после лечения холекальциферолом средний уровень 25(ОН)D составил 28,60 (22,46-36,10) нг/мл, что статистически значимо отличалось от исходного ($Z=4,49$; $p=0,001$). В целом, после проведенного лечения значимо увеличилась доля лиц с уровнем 25(ОН)D \geq 20 нг/мл ($\chi^2_{McN}=15,43$; $p=0,001$). В группе сравнения среднее содержание витамина D в крови в конце периода наблюдения значимо не отличалось от исходного и составило 18,85 (16,30-23,72) нг/мл ($p=0,382$).

При объективном осмотре пациентов и анализе медицинской документации на начало исследования и после окончания лечения холекальциферолом или периода наблюдения клинические некритериальные проявления АФС (поражения кожи, суставов, неврологические, гематологические и почечные проявления) значимо не изменялись в обеих группах.

Серологическая характеристика пациентов группы исследования до и после лечения витамином D3 и группы сравнения в начале и конце периода наблюдения представлена в таблицах 1 и 2. Наличие ВА значимо не изменялось у пациентов обеих групп.

Согласно таблице 1, после проведения лечения холекальциферолом у пациентов группы исследования наблюдалось значимое снижение уровня анти- β_2 -ГП I антител класса IgG. Уменьшение уровня антител к кардиолипину классов IgG и IgM, β_2 -гликопротеину I класса IgM не было значимым. В соответствии с таблицей 2, у пациентов группы сравнения с гиповитаминозом D без назначения холекальциферола к концу периода наблюдения значимого изменения содержа-

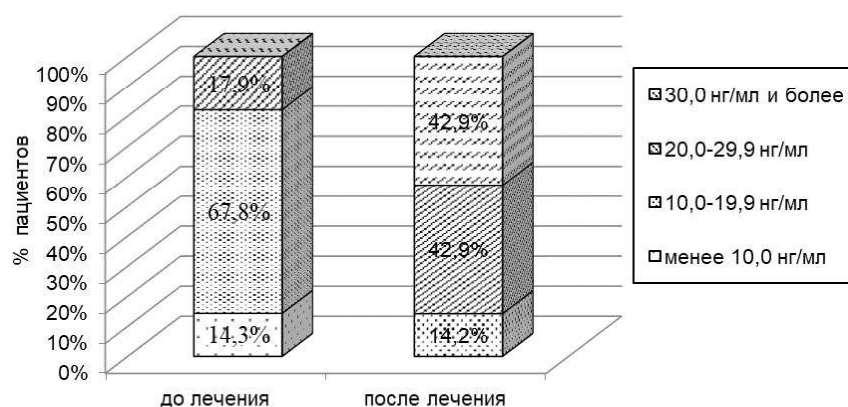


Рисунок 1 – Уровень витамина D у пациентов группы исследования до и после проведения лечения холекальциферолом.

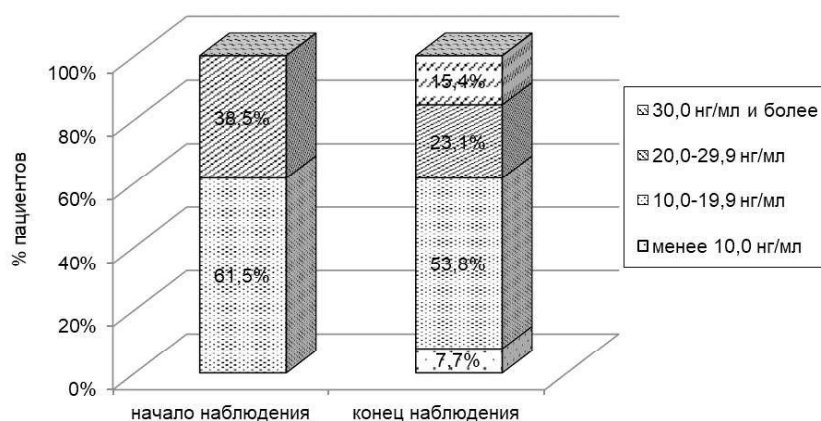


Рисунок 2 – Уровень витамина D у пациентов группы сравнения в начале и в конце периода наблюдения.

Таблица 1 – Серологическая характеристика пациентов группы исследования до и после проведения лечения холекальциферолом, Ме (Q_1 - Q_3)

Признак	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий
Анти-КЛ класс IgG, Ед/мл	12,37 (3,47-65,77)	9,77 (3,90-34,20)	$Z=1,03$; $p=0,301$
Анти-КЛ класс IgM, Ед/мл	8,02 (4,45-80,04)	6,61 (4,80-19,86)	$Z=1,40$; $p=0,163$
Анти- β_2 -ГП I класс IgG, Ед/мл	25,47 (12,03-115,11)	19,57 (8,71-54,75)	$Z=2,41$; $p=0,016$
Анти- β_2 -ГП I класс IgM, Ед/мл	37,66 (17,06-109,88)	19,91 (12,31-67,30)	$Z=1,64$; $p=0,101$

Таблица 2 – Серологическая характеристика пациентов группы сравнения в начале и в конце периода наблюдения, Ме (Q_1 - Q_3)

Признак	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий
Анти-КЛ класс IgG, Ед/мл	8,46 (2,25-34,70)	7,81 (2,26-38,79)	$Z=0,51$; $p=0,612$
Анти-КЛ класс IgM, Ед/мл	16,76 (5,31-43,80)	11,42 (6,09-45,27)	$Z=0,01$; $p=1,000$
Анти- β_2 -ГП I класс IgG, Ед/мл	17,83 (6,39-99,14)	15,4 (6,39-100,2)	$Z=0,08$; $p=0,937$
Анти- β_2 -ГП I класс IgM, Ед/мл	35,49 (10,50-81,00)	56,63 (16,00-191,41)	$Z=1,65$; $p=0,100$

ния антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I классов IgG и IgM отмечено не было.

Таким образом, у пациентов с верифици-

рованным и вероятным АФС с гиповитаминозом D добавление к традиционному лечению холекальциферола приводило к значимому снижению

уровня анти- β_2 -ГП I антител класса IgG. На основании представленных данных получен патент на способ снижения уровня иммуноглобулинов класса G к β_2 -гликопротеину I у пациентов с АФС [13].

Часть пациентов с верифицированным АФС получала витамин D3 в течение более длительного периода времени. Динамика АФЛА у отдельных пациентов представлена на рисунках 3-5.

Обсуждение

Несмотря на положительное влияние кальцитриола в экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, системное его использование в лечении аутоиммунных заболеваний все еще находится на стадии исследований [14]. К настоящему моменту имеется не много исследований по применению витамина D в комплексном лечении аутоиммунных заболеваний, большая часть из них посвящена СКВ, и результаты их противоречивы. В исследовании Karimzadeh

Н. и др. [15] у пациентов с СКВ с гиповитаминозом D, которые дополнительно получали витамин D3 (50000 Ед/неделю в течение 12 недель, затем – 50000 Ед/месяц в течение 3 месяцев), индекс активности заболевания SLEDAI значительно не отличался до и после приема витамина D3. А в работе Abou-Raya A. и др. [16] было показано, что пациенты с СКВ с уровнем 25(OH)D менее 30 нг/мл, которые дополнительно к основному лечению принимали витамин D3 в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 12 месяцев, имели более низкую активность заболевания (SLEDAI), уровень антител к нативной ДНК, Sm-антигену и СОЭ и более высокое содержание C4 компонента комплемента. Также после курса лечения витамином D3 снижались концентрации провоспалительных цитокинов: интерлейкинов 1, 6, 18 и α -фактора некроза опухоли.

В литературе мы не встретили сообщений, посвященных результатам назначения витамина D в комплексном лечении пациентов с АФС,

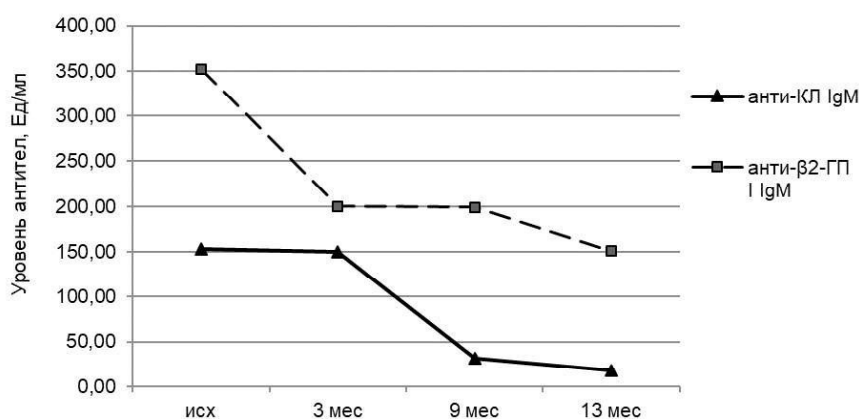


Рисунок 3 – Пациент 1. Динамика уровня анти-КЛ IgM и анти- β_2 -ГП I IgM антител в течение 13 месяцев приема витамина D3 в дозе 500 МЕ/сутки.

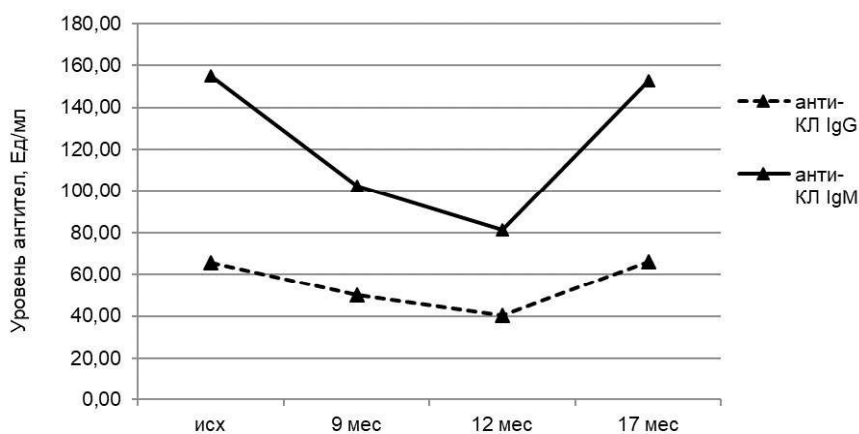


Рисунок 4 – Пациент 2. Динамика уровня анти-КЛ IgM и IgG антител в течение 17 месяцев приема витамина D3 в дозе 1500 МЕ/сутки.

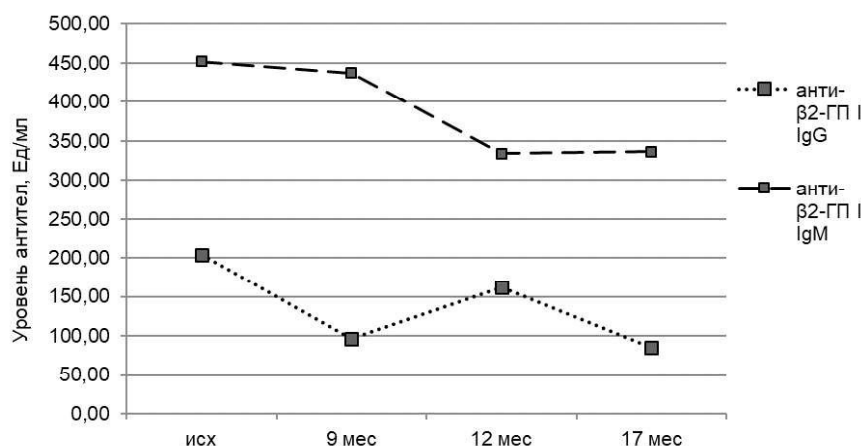


Рисунок 5 – Пациент 2. Динамика уровня анти-β₂-ГП I IgM и IgG антител (Ед/мл) в течение 17 месяцев приема витамина D3 в дозе 1500 МЕ/сутки.

однако многие исследования указывают на необходимость коррекции статуса обеспеченности витамином D у АФЛА-позитивных пациентов. В нашем исследовании анализ динамики уровня АФЛА до и после приема пациентами холекальциферола выявил значимое снижение уровня анти-β₂-ГП I антител класса IgG и отсутствие значимых изменений содержания анти-КЛ антител класса IgG и IgM, анти-β₂-ГП I антител класса IgM и ВА. У части пациентов с верифицированным АФС прием холекальциферола в течение длительного периода (12-17 месяцев) приводил к выраженному снижению уровня анти-КЛ и анти-β₂-ГП I антител классов IgG и IgM.

Полученные данные свидетельствуют о том, что влияние витамина D на содержание АФЛА проявляется как у пациентов с вероятным, так и с верифицированным АФС. Учитывая то, что многие АФЛА-позитивные пациенты имеют недостаточность или дефицит витамина D, наличие у него противотромботических и противовоспалительных свойств, коррекция гиповитаминоза D является патогенетически обоснованной. Назначение холекальциферола АФЛА-позитивным лицам с гиповитаминозом D будет способствовать не только нормализации уровня общего витамина D, но и снижению содержания АФЛА в крови пациентов.

Заключение

1. Назначение холекальциферола дополнительно к традиционному лечению пациентам с верифицированным и вероятным АФС и исход-

ным гиповитаминозом D в дозе 500-1500 МЕ/сутки в течение 4,0 (3,0-6,5) месяцев приводит к значимому росту среднего уровня общего витамина D в крови ($Z=4,49$; $p=0,001$) и увеличению доли лиц с содержанием $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$ нг/мл ($\chi^2_{\text{McN}}=15,43$; $p=0,001$).

2. Коррекция гиповитаминоза D у пациентов с вероятным и верифицированным антифосфолипидным синдромом патогенетически обоснована, в том числе в связи со значительным снижением уровня анти-β₂-ГП I антител класса IgG ($Z=2,41$; $p=0,016$).

Литература

1. Роль витамина D в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний / Л. В. Егшатын [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 3. – С. 27–30.
2. Pike, J. W. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression / J. W. Pike, M. B. Meyer // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2014 Oct. – Vol. 144, pt. A. – P. 5–11.
3. Maruotti, N. Vitamin D and the immune system / N. Maruotti, F. P. Cantatore // J. Rheumatol. – 2010 Mar. – Vol. 37, N 3. – P. 491–495.
4. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells / M. T. Palmer [et al.] // J. Biol. Chem. – 2011 Jan. – Vol. 286, N 2. – P. 997–1004.
5. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analog TX527 promote a stable regulatory T cell phenotype in T cells from type 1 diabetes patients / T. L. Van Belle [et al.] // PLoS One. – 2014 Oct. – Vol. 9, N 10. – P. e109194.
6. Decreased levels of circulating CD4+25+Foxp3+ regulatory T cells in patients with primary antiphospholipid syndrome / E. R. Dal Ben [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2013 May. – Vol. 33, N 4. – P.876–879.
7. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic

- review of the literature / A. Antico [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2012 Dec. – Vol. 12, N 2. – P. 127–136.
8. Norman, P. E. Vitamin D and Cardiovascular Disease / P. E. Norman, J. T. Powell // *Circ. Res.* – 2014 Jan. – Vol. 114, N 2. – P. 379–393.
 9. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression / N. Agmon-Levin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011 Jan. – Vol. 70, N 1. – P. 145–150.
 10. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline / M. F. Holick [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011 Jul. – Vol. 96, N 7. – P. 1911–1930.
 11. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus / I. Ruiz-Arruza [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014 Aug. – Vol. 53, N 8. – P. 1470–1476.
 12. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin / M. E. Martinuzzo [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2014 Apr. – Vol. 36, N 2. – P. 144–150.
 13. Способ снижения уровня иммуноглобулинов класса G к

β2-гликопротеину I у пациентов с антифосфолипидным синдромом : пат. 21345 Респ. Беларусь : МПК А 61К 31/593, А 61Р 7/02 / Сорока Н. Ф., Талако Т. М. ; заявитель и патентообладатель Сорока Н. Ф., Талако Т. М. – № а20140561 ; заявл. 27.10.14 ; опубл. 30.10.17, Офиц. бюл. Изобретения. Полезные модели. Промышленные образцы. Топологии интегральных микросхем № 5 (118). – С. 75.

14. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential / W. Dankers [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017 Jan. – Vol. 7. – P. 697.
15. Karimzadeh, H. The effect of Vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: A randomized clinical trial / H. Karimzadeh, M. Shirzadi, M. Karimfar // *J. Res. Med. Sci.* – 2017 Jan. – Vol. 22. – P. 4.
16. Abou-Raya, A. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial / A. Abou-Raya, S. Abou-Raya, M. Helmii // *J. Rheumatol.* – 2010 Mar. – Vol. 40, N 3. – P. 265–272.

Поступила 02.11.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Egshatyan LV, Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Kashtanova DA. The role of vitamin D in the pathogenesis of chronic non-infectious diseases. *Osteoporoz i osteopatii*. 2014;1:27-30. (In Russ.)
2. Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144(Pt A):5-11. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.004
3. Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol*. 2010 Mar;37(3):491-5. doi: 10.3899/jrheum.090797.
4. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *J Biol Chem*. 2011 Jan;286(2):997-1004. doi: 10.1074/jbc.M110.163790.
5. Van Belle TL, Vanherwegen AS, Feyaerts D, De Clercq P, Verstuyf A, Korff H, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analog TX527 promote a stable regulatory T cell phenotype in T cells from type 1 diabetes patients. *PLoS One*. 2014 Oct;9(10):e109194. doi: 10.1371/journal.pone.0109194.
6. Dal Ben ER, do Prado CH, Baptista TS, Bauer ME, Staub HL. Decreased levels of circulating CD4+25+Foxp3+ regulatory cells in patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Clin Immunol*. 2013 May;33(4):876-9. doi: 10.1007/s10875-012-9857-y.
7. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):127-36. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.007.
8. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2014 Jan;114(2):379-93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
9. Agmon-Levin N, Blank M, Zandman-Goddard G, Orbach

- H, Meroni PL, Tincani A, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):145-50. doi: 10.1136/ard.2010.134817.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
11. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1470-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu148.
12. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'adamo MA, Otaso JC, Gimenez MI, Oyhamburu J. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int J Lab Hematol*. 2014 Apr;36(2):144-50. doi: 10.1111/ijlh.12138.
13. Soroka NF, Talako TM. A method of reduction the level of immunoglobulins class G to β2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome: pat 21345 Resp Belarus': МПК А 61К 31/593, А 61Р 7/02 № а20140561; zaiavl 27.10.14; opubl 30.10.17, Ofits Biul Izobreteniiia Poleznye modeli Promyshlennye obraztsy Topologii integral'nykh mikroskhem № 5 (118). P. 75. (In Russ.)
14. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017 Jan;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
15. Karimzadeh H, Shirzadi M, Karimfar M. The effect of Vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2017 Jan;22:4. doi: 10.4103/1735-1995.199089.
16. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of

vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus

erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. J Rheumatol. 2010 Mar;40(3):265-72. doi: 10.3899/jrheum.

Submitted 02.11.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Талако Т.М. – аспирант 2-ой кафедры внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет;

Сорока Н.Ф. – д.м.н., профессор, заведующий 2-ой кафедрой внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Talako T.M. – postgraduate of the Chair of Internal Medicine No.2, Belarusian State Medical University;

Soroka N.F. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Medicine No.2, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, Белорусский государственный медицинский университет, 2-ая кафедра внутренних болезней. E-mail: soroka1949@mail.ru – Сорока Николай Федорович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 2220116, Minsk, 83 Dzerzhinskogo ave., Belarusian State Medical University, Chair of Internal Medicine No.2. E-mail: soroka1949@mail.ru – Nikolay F. Soroka.

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ MICSREVS

ЗЕНЬКОВ А.А.^{1,2}

¹Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 68-80.

LIFE QUALITY ANALYSIS ON THE APPLICATION OF DIFFERENT METHODS OF SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION: PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL MICSREVS

ZENKOV A.A.^{1,2}

¹Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

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

Vestnik VGMU. 2018;17(1):68-80.

Резюме.

Цель – оценить качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ) пациентов с ишемической болезнью сердца при использовании различных методов хирургической реваскуляризации миокарда в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании «Minimally Invasive Cardiac Surgery REVascularization Strategy» (MICSREVS) по сравнению эффективности коронарного малоинвазивного шунтирования (КМШ), традиционного коронарного шунтирования на работающем сердце (КШРС) и с искусственным кровообращением (КШИК).

Материал и методы. Согласно дизайну (<http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02047266>), исследование проводилось с участием трех параллельных групп пациентов по 50 человек. В основной группе стратегия КМШ была направлена на выполнение многососудистой полной артериальной реваскуляризации миокарда на работающем сердце без манипуляций на восходящей аорте через левостороннюю миниторакотомию. Во второй (КШРС) и третьей группах (КШИК) пациентов выполнялась традиционная реваскуляризация миокарда через срединную стернотомию.

Результаты. При исследовании интенсивности болевого синдрома с применением визуальной аналоговой шкалы через сутки ($46,0 \pm 7,7$, $43,7 \pm 7,3$ и $44,0 \pm 8,0$ баллов) и 4 суток ($27,6 \pm 7,4$, $26,1 \pm 6,3$ и $25,4 \pm 6,8$ балла, соответственно) после операции достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,1$). КМШ ассоциировалось со значительно меньшей медианой времени возврата к полной физической активности (14 (7; 14), 56 (56; 70) и 56 (56; 84) дней, соответственно, $p < 0,001$), более позитивными послеоперационными интегральными показателями физического компонента КЖСЗ по сравнению с КШИК ($p = 0,020$), а также психологического компонента КЖСЗ по сравнению с КШРС ($p = 0,039$) и КШИК ($p = 0,044$) через 2 месяца после вмешательства.

Заключение. При КМШ наблюдаются сопоставимая с традиционной реваскуляризацией миокарда интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде на фоне продленной регионарной межреберной аналгезии и значительно более высокие показатели КЖСЗ в краткосрочном периоде после вмешательства.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное малоинвазивное шунтирование, малоинвазивная реваскуляризация миокарда, качество жизни, визуальная аналоговая шкала, интенсивность боли.

Abstract.

Objectives. To evaluate the health-related quality of life (HRQOL) of the coronary heart disease patients while applying

different methods of surgical myocardial revascularization in the prospective randomized controlled trial «Minimally Invasive Cardiac Surgery Revascularization Strategy» (MICSREVS), which compared the effectiveness of minor invasive cardiac surgery of coronary artery bypass grafting (MICS-CABG) versus off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) and on-pump coronary artery bypass grafting (ONCABG).

Material and methods. In accordance with its design (<http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT02047266>), the trial was carried out involving 3 parallel groups with 50 persons in each of them. In the main group the MICS-CABG strategy was aimed at the performance of multivessel full arterial revascularization on the beating heart using the aortic no-touch technique via the left minithoracotomy. In the second (OPCABG) and the third (ONCABG) groups of the patients conventional myocardial revascularization was performed via the median sternotomy.

Results. No significant differences between the groups were observed concerning their pain intensity in 1 ($46,0 \pm 7,7$, $43,7 \pm 7,3$ and $44,0 \pm 8,0$ scores) and 4 ($27,6 \pm 7,4$, $26,1 \pm 6,3$ and $25,4 \pm 6,8$ scores, respectively) days postoperatively as determined by means of visual analog scale ($p > 0,1$). MICS-CABG was associated with much less median time of the return to full physical activity (14 (7; 14), 56 (56; 70) and 56 (56; 84) days, respectively, $p < 0,001$), more positive postoperative integral parameters of physical component of HRQOL vs. ONCABG ($p = 0,020$), as well as mental component of HRQOL vs. OPCABG ($p = 0,039$) and ONCABG ($p = 0,044$) in two months after the surgical intervention.

Conclusions. Comparable with conventional myocardial revascularization pain intensity at the early postoperative period against the background of continuous regional intercostal analgesia and significantly higher rates of HRQOL in the short term after surgery is observed on MICS-CABG.

Key words: coronary heart disease, minor invasive coronary artery bypass grafting, minimally invasive myocardial revascularization, quality of life, visual analog scale, pain intensity.

Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), наряду с выживаемостью и снижением проявления симптомов заболевания, является важнейшим аспектом для пациентов с сердечно-сосудистой патологией. На основании определения ВОЗ, здоровье – это не только биомедицинское, но и биопсихосоциальное благополучие. В соответствии с этим повышение КЖСЗ у коронарных пациентов должно быть одним из приоритетов медицинской «команды сердца» («heart team»).

За последние годы проведен ряд систематических обзоров и метаанализов по изучению эффектов различных видов реваскуляризации миокарда на КЖСЗ. Так, J. Jokinen и соавт. [1], проанализировав более двадцати рандомизированных исследований, установили общее повышение КЖСЗ у пациентов после коронарного шунтирования (КШ), уровень которого зависел от использования экстракорпорального кровообращения (ЭК), опыта хирурга, возраста пациента, а также предоперационных показателей КЖСЗ. Также имеется заключение двух метаанализов 2012 года [2, 3], что в раннем послеоперационном периоде после КШ снижаются когнитивные функции, в большей степени при использовании ЭК, которые постепенно восстанавливаются в течение года после вмешательства. J. Blankenship и соавт. [4] в обзоре двадцати пяти исследований заключили, что чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) показало лучшие эффекты на КЖСЗ в ранние сроки после лечения по сравнению с медикаментозной

терапией и КШ, однако эти различия выравнивались в отдаленном периоде наблюдения. U. Abah и соавт. [5] в обзоре сорока четырех исследований установили улучшение показателей КЖСЗ у большинства возрастных пациентов после КШ и клапанной коррекции, однако почти у 20% пациентов было выявлено ухудшение данных показателей после кардиохирургического лечения. Уровень качества жизни в 30-дневный срок после вмешательства и удовлетворенность лечением в течение 6 месяцев после выписки из стационара значительно выше после ЧКВ по сравнению с традиционным КШ [6]. Также после ЧКВ отмечен более быстрый выход к труду по сравнению с КШ [7]. Традиционное аортокоронарное шунтирование высокоэффективно в плане ликвидации симптомов стенокардии и повышения выживаемости пациентов в сравнении с медикаментозным лечением, однако ассоциируется с повышенным периоперационным риском [8]. При этом существует потенциальная опасность развития ряда осложнений, таких как гнойно-воспалительный процесс, значимая кровопотеря в периоперационном периоде, посткардиотомный синдром, неврологический дефицит, диастаз грудины. Вследствие этого имеются определенные ограничения в реабилитации пациентов и нередко – длительный период восстановления и низкий уровень КЖСЗ. Видно, что инвазивность КШ остается на высоком уровне, несмотря на внедрение этой операции в клиническую практику уже более пятидесяти лет назад.

На сегодняшний день активное развитие получили различные направления малоинвазивной реваскуляризации миокарда (МРМ), основной целью которой является ускорение выздоровления пациента и снижение частоты прогнозируемых осложнений при условии сохранения длительности лечебного эффекта. В первую очередь это важно при повышенном риске осложнений, связанных с ЭК, стернотомией и манипуляциями на аорте. В соответствии с выводами недавно опубликованных исследований, непосредственные результаты коронарного малоинвазивного шунтирования (КМШ) не уступают, а по ряду показателей отличаются в лучшую сторону от таковых при традиционном КШ [9, 10]. Проспективные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) по сравнительным результатам многососудистого КМШ практически не проводились. Также в доступной литературе имеются лишь единичные сообщения об эффектах миниинвазивных технологий в коронарной хирургии на КЖСЗ. L. Noyez и соавт. [11] на основании обзора двадцати девяти исследований касательно КЖСЗ в кардиохирургии определили, что большинство исследований имеют серьезные недостатки. Это отсутствие предоперационных данных по КЖСЗ, а также малое количество хорошо организованных проспективных исследований и в целом низкий уровень доказательности результатов клинических исследований в век доказательной медицины. Учитывая вышеизложенное, сравнительное исследование со II уровнем доказательности по определению наиболее эффективной стратегии хирургической реваскуляризации миокарда с точки зрения влияния на КЖСЗ является актуальным.

Цель – оценить качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца при использовании различных методов хирургической реваскуляризации миокарда в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании «Сравнительный анализ результатов миниинвазивной реваскуляризации миокарда, коронарного шунтирования на работающем сердце и с искусственным кровообращением».

Материал и методы

Проспективное простое слепое РКИ в параллельных группах пациентов с активным контролем «Сравнительный анализ результатов миниинвазивной реваскуляризации миокарда, ко-

ронарного шунтирования на работающем сердце и с искусственным кровообращением» (Minimally Invasive Cardiac Surgery REVascularization Strategy – MICSREVS) начато в январе 2014 года. Протокол РКИ опубликован ранее [12], а также расположен на сайте Clinicaltrials.gov (NCT02047266). В данном исследовании проверялась гипотеза, что применение МРМ имеет преимущества перед коронарным шунтированием на работающем сердце (КШПС) и коронарным шунтированием с искусственным кровообращением (КШИК) в отношении неблагоприятных событий, продолжительности лечения и реабилитации, периоперационных осложнений и КЖСЗ после операции.

Критериями включения являлись: многососудистое поражение коронарных артерий, то есть наличие гемодинамически значимого стеноза или окклюзии коронарной артерии диаметром $\geq 1,5$ мм и степень сужения $\geq 70\%$ из двух или трех бассейнов передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА), огибающей ветви ЛКА или правой коронарной артерии или гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА; стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса по Канадской классификации (Canadian Cardiovascular Society – CCS); ранняя постинфарктная стенокардия; безболевого ишемия миокарда. Критериями исключения являлись: необходимость в экстренной реваскуляризации при остром инфаркте миокарда или остром коронарном синдроме; КШ в анамнезе; тяжелая сопутствующая патология, ограничивающая продолжительность жизни (например, инкурабельное онкологическое заболевание). По коронарной анатомии показаниями к КМШ служили: стеноз ствола ЛКА; трехсосудистое поражение; комплексные проксимальные поражения бассейна левой коронарной артерии; комплексные поражения задней и боковой поверхности сердца. По сопутствующей патологии показаниями к миниинвазивному коронарному шунтированию были ожирение, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания с длительным использованием кортикостероидов и нарушениями опорно-двигательного аппарата, а также возрастные пациенты и приверженность пациента к МРМ. Противопоказанием к КМШ являлась необходимость в экстренной реваскуляризации при остром инфаркте миокарда или остром коронарном синдроме. Потенциальными противопоказаниями к КМШ выступили КШ в анамнезе, фракция выброса левого желудочка ме-

нее 30% и билатеральная окклюзия подвздошных артерий.

Согласно дизайну, исследование проводилось с участием трех параллельных групп пациентов по 50 человек. В первой (основной) группе пациентов стратегия КМШ была направлена на выполнение полной артериальной реваскуляризации миокарда на РС через левостороннюю ограниченную торакотомию без манипуляций на восходящей аорте. Доступ осуществлялся в V или VI межреберье при помощи ретракторной системы ThoraTrak™ MICS System (Medtronic). Для формирования дистальных анастомозов применялись стандартные и миниинвазивные системы стабилизации и позиционирования Octopus® Nuvo Tissue Stabilizer и Starfish® NS Heart Positioner (Medtronic, США). Для шунтирования использовались различные артериальные кондуиты (правая и левая внутренние грудные артерии, лучевая артерия, правая желудочно-сальниковая артерия) в виде композитно-секвенциальной реконструкции или как in-situ графты. У 26 пациентов в первые несколько суток после вмешательства про-

водилась продленная регионарная межреберная аналгезия (РМА) 0,5% bupivacaine 2,0 мл в час через катетер, установленный в соответствующее разрезе межреберье. Во второй группе пациентов КШРС выполнялось из срединной стернотомии, во время основного этапа операции для стабилизации и позиционирования сердца использовали стандартные системы Octopus® Evolution Tissue Stabilizer и Starfish® Heart Positioner, а также глубокие перикардальные швы. В 3 группе пациентов КШИК выполнялось из срединной стернотомии со стандартным подключением аппарата ИК «правое предсердие – восходящая аорта», с использованием открытых контуров и комплексной кровяной кардиopleгии. В контрольных группах, как правило, вмешательство традиционно включало маммарокоронарное шунтирование (МКШ) ПМЖВ левой внутренней грудной артерией и аортокоронарное шунтирование с реваскуляризацией других бассейнов.

Во всех группах пациентов купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде осуществлялось внутримышечным введени-

Таблица 1 – Предоперационная сравнительная характеристика пациентов по основным клиническим параметрам в рандомизированных группах пациентов

Показатель	КМШ (n=50)	КШРС (n=50)	КШИК (n=50)	p*	p**	p***
Возраст, лет	58,3±7,1	60,6±6,7	59,4±6,7	0,107	0,461	0,362
Женский пол	5 (10,0)	10 (20,0)	5 (10,0)	0,161	1,000	0,161
Индекс массы тела	29,0±3,8	28,3±3,9	28,9±4,2	0,345	0,909	0,433
Фракция выброса левого желудочка	58,7±10,5	55,4±10,9	57,5±8,8	0,127	0,531	0,295
Конечно диастолический объем левого желудочка	132,7±35,6	139,3±41,2	135,3±36,3	0,397	0,717	0,614
Индекс локальной сократимости левого желудочка	1,18±0,25	1,27±0,33	1,19±0,32	0,130	0,966	0,184
Стеноз ствола левой коронарной артерии	16 (32,0)	14 (28,0)	17 (34,0)	0,663	0,832	0,517
Среднее число пораженных коронарных бассейнов	2,68±0,47	2,76±0,43	2,82±0,39	0,378	0,108	0,467
Гемоглобин крови, г/л	145,7±12,6	146,1±13,0	145,8±15,8	0,895	0,978	0,929
Эритроциты крови, $\times 10^{12}/л$	4,8±0,5	4,7±0,6	4,7±0,5	0,474	0,726	0,694
Тромбоциты крови, $\times 10^9/л$	238,5±56,1	224,5±58,2	242,6±64,3	0,225	0,733	0,144
Креатинин крови, мг %	0,91±0,14	0,90±0,15	0,93±0,20	0,500	0,670	0,330
Общий холестерин, ммоль/л	4,7±1,2	5,0±1,6	5,1±1,3	0,245	0,106	0,791
EuroSCORE II	0,83 (0,75; 1,35)	0,94 (0,75; 1,33)	0,88 (0,68; 1,55)	0,581	0,719	0,806
SYNTAX score	29,1±10,0	29,3±7,8	32,0±9,4	0,896	0,130	0,120

Примечания: КМШ – коронарное малоинвазивное шунтирование, КШРС – коронарное шунтирование на работающем сердце, КШИК – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением; * – значения p при сравнении группы КМШ и группы КШРС; ** – значения p при сравнении группы КМШ и группы КШИК; *** – значения p при сравнении группы КШРС и группы КШИК; Данные представлены в виде n (%), $M \pm \sigma$, Me (LQ; UQ).

ем 3,0% ketorolac 3 раза в сутки по 2,0 мл. При необходимости дополнительного обезболивания внутримышечно назначался 2,0% promedoli 1,0 мл или 5,0% tramadoli 2,0 мл с кратностью, необходимой для адекватной аналгезии.

В таблице 1 представлена предоперационная сравнительная характеристика пациентов по основным клиническим параметрам в рандомизированных группах.

В результате рандомизации достоверных различий между группами по полу, возрасту, индексу массы тела, частоте стеноза ствола левой коронарной артерии не выявлено. Группы пациентов также были сопоставимы по фракции выброса левого желудочка, конечно диастолическому объему левого желудочка, индексу локальной сократимости левого желудочка, лабораторным показателям, риску хирургического вмешательства по шкале EuroSCORE II и тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX score.

При изучении непосредственных результатов лечения основными (первичными) конечными точками исследования явились смерть от любой причины, нефатальные острый инфаркт миокарда и инсульт до выписки из стационара или в течение 30 дней после выполнения коронарного шунтирования. Вторичные конечные точки исследования включали кровопотерю во время операции и в первые сутки после вмешательства, частоту гемотрансфузий, впервые возникшую почечную недостаточность и раневые осложнения. При изучении среднесрочных отдаленных результатов основными (первичными) конечными точками исследования явились смерть от любой причины и основные неблагоприятные сердечные и мозговые события.

Информация о непосредственных и среднесрочных отдаленных результатах получена из историй болезни пациентов, а также базы данных УЗ «Витебский областной кардиологический диспансер». Данные выражались как числовые значения (проценты) – n (%), среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), медиана и интерквартильный размах – Me (LQ; UQ). Анализ распределения значений показателей на соответствие закону нормального распределения проводился с помощью теста Шапиро-Вилка. Для оценки межгрупповых различий показателей с нормальным распределением использовался t -тест. Для оценки межгрупповых различий переменных с ненормальным распределением использовался непараметрический тест - крите-

рий Манна-Уитни. Для сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 . Функция выживаемости в среднесрочном отдаленном периоде наблюдения оценивалась с помощью процедуры Каплана-Мейера. Для сравнения общей выживаемости и свободы от основных неблагоприятных сердечных и мозговых событий в группах пациентов использовались регрессионная модель пропорционального риска Кокса (Cox proportional hazards regression model) и лог-ранк тест (log-rank test).

Интенсивность боли в раннем послеоперационном периоде изучалась при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) с регистрацией значений от 0 до 100 баллов через сутки и четверо суток после вмешательства [13].

КЖСЗ пациентов изучено до операции и в краткосрочным периоде наблюдения после операции (2 месяца) при помощи опросника SF-36 Health Status Survey [14]. Результаты представлены в виде баллов и распределены по 8 шкалам. Большее число баллов указывало на более высокий показатель КЖСЗ. Была произведена количественная оценка следующих категорий:

1. Physical Functioning (PF) – физическое функционирование: отражает степень, в которой состояние здоровья лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.д.).

2. Role-Physical Functioning (RP): влияние физического состояния на ролевое функционирование (работа, выполнение обычной деятельности).

3. Bodily Pain (BP): интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью.

4. General Health (GH): общее состояние здоровья – оценка больным своего состояния в настоящий момент.

5. Vitality (VT) – жизнеспособность: ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

6. Social Functioning (SF) – социальное функционирование; определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Role-Emotional (RE) – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности.

8. Mental Health (MH) – оценка психическо-

го здоровья; характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

В итоге определялись и сравнивались два интегрированных показателя: физический компонент здоровья – Physical Health, РН (шкалы 1-4) и психологический компонент здоровья – Mental Health, МН (шкалы 5-8).

Уровень достоверности нулевой гипотезы (p) для принятия решения о значимости полученных результатов статистической обработки был принят равным или менее 0,05. При значении p от 0,06 до 0,1 считалось, что имеется тенденция к статистически значимой корреляции.

Результаты

Сравнительный анализ непосредственных и среднесрочных отдаленных результатов МРМ.

Характеристика периода операции и раннего послеоперационного периода в рандомизированных группах пациентов представлена в таблице 2. Средняя продолжительность операции в группе КМШ составила $351,3 \pm 97,7$ мин и была достоверно больше по сравнению с группами КШРС ($p < 0,001$) и КШИК ($p = 0,010$). В то же время интраоперационная кровопотеря в группе КМШ составила 250 (162,5; 300) мл и была значимо меньше по сравнению с двумя остальными группами ($p < 0,001$). Среднее количество дистальных анастомозов в 1-й, 2-й и 3-й группах составило $2,7 \pm 0,6$, $2,8 \pm 0,5$ и $3,2 \pm 0,6$, с достоверной разницей между КМШ и КШИК ($p < 0,001$). В основной группе пациентов не наблюдалось конверсий к стернотомии и выполнению коронарного шунтирования от восходящей аорты.

В раннем послеоперационном периоде в группе КШИК умер 1 пациент от сердечно-сосудистой причины. Кровопотеря в первые сутки после операции была значимо меньше в группе КМШ по сравнению с группами КШРС ($p = 0,002$) и КШИК ($p = 0,007$). Частота переливания крови и ее компонентов была также достоверно меньше в группе КМШ по сравнению с группами КШРС ($p = 0,009$) и КШИК ($p < 0,001$). Статистически значимые различия выявлены по объему перелитых компонентов крови в основной и контрольных группах. Так, в группе КМШ в среднем на пациента использовано 0,2 единицы эритроцитарной массы и 0,7 единиц свежзамороженной плазмы, что достоверно меньше по сравнению с группа-

ми КШРС и КШИК ($p < 0,001$). Частота повторных операций по поводу послеоперационного кровотечения не различалась в трех группах пациентов ($p > 0,05$). Развитие поверхностной раневой инфекции грудной клетки и конечностей в изучаемых группах пациентов достоверно не отличалось ($p > 0,05$). В то же время при КМШ не наблюдалось случаев инфекции со стороны средостения, ребер, грудины и плевральной полости, в результате чего определялась тенденция к снижению частоты развития глубокой раневой инфекции по сравнению со 2-й группой пациентов ($p = 0,079$). В основной группе пациентов по сравнению с группой КШИК отмечено статистически значимое уменьшение длительности искусственной вентиляции легких, ($p = 0,007$), а также наблюдалась тенденция по снижению времени нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, ($p = 0,053$). Случаев развития острого инфаркта миокарда и инсульта в изучаемых группах пациентов не наблюдалось. Также не было случаев почечно-заместительной терапии и атриовентрикулярной блокады с необходимостью имплантации электрокардиостимулятора. В структуре осложнений преобладали мерцательная аритмия (6-12%), послеоперационная пневмония (18-22%) и плевральная эффузия (6,0-10,0%) без статистически значимой разницы между группами.

При исследовании интенсивности болевого синдрома через сутки и 4 суток после операции достоверных различий между группами не выявлено. Абсолютное большинство пациентов всех групп испытывали умеренный болевой синдром по данным ВАШ через сутки после вмешательства и слабый – через четверо суток. В то же время в общей группе КМШ для достижения адекватного обезболивания в раннем послеоперационном периоде потребовалось большее количество наркотических анальгетиков по сравнению с группами контроля. Однако в подгруппе КМШ с применением РМА эти различия были несущественными.

Длительность послеоперационного пребывания в стационаре в группе КМШ была достоверно меньше (12 (9,3; 14) дней) по сравнению с группами КШРС (14 (13; 17) дней), ($p < 0,001$) и КШИК (14 (12; 17,8) дней), ($p = 0,004$). Медиана времени возврата к полной физической активности была значительно короче в группе КМШ (14 (7; 14) дней) по сравнению с КШРС (56 (56; 70) дней) и КШИК (56 (56; 84) дней), ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Характеристика периода операции и раннего послеоперационного периода в рандомизированных группах пациентов

Показатель	КМШ (n=50)	КШРС (n=50)	КШИК (n=50)	p*	p**
Продолжительность операции, мин	351,3±97,7	286,3±57,6	303,8±81,5	<0,001	0,010
Количество дистальных анастомозов	2,7±0,6	2,8±0,5	3,2±0,6	0,310	<0,001
Интраоперационная кровопотеря, мл	250 (162,5; 300)	475 (350; 587,5)	400 (300; 500)	<0,001	<0,001
Кровопотеря в первые сутки после операции, мл	400 (252,5; 587,5)	575 (450; 800)	500 (400; 800)	0,002	0,007
Трансфузия крови и ее компонентов	9 (18,0)	21 (42,0)	33 (66,0)	0,009	<0,001
Средний объем ЭМ, мл/пациент (единиц)	67,6 (0,2)	271,4 (0,9)	657,0 (2,2)	<0,001	<0,001
Средний объем СЗП, мл/пациент (единиц)	132,4 (0,7)	455,6 (2,3)	929,2 (4,7)	<0,001	<0,001
Длительность послеоперационной ИВЛ, час	3,5 (2,5; 5,0)	4,3 (2,1; 6,0)	5,3 (3,5; 7,9)	0,399	0,007
Длительность пребывания в ОРИТ, час	18,0 (16,0; 20,8)	18,0 (17,0; 27,8)	19,3 (16,1; 43,6)	0,315	0,053
Впервые возникшая мерцательная аритмия	3 (6,0)	6 (12,0)	5 (10,0)	0,295	0,461
Поверхностная раневая инфекция грудной клетки	3 (6,0)	1 (2,0)	3 (6,0)	0,307	1,000
Глубокая раневая инфекция грудной клетки	0 (0,0)	3 (6,0)	0 (0,0)	0,079	1,000
Послеоперационная пневмония	9 (18,0)	11 (22,0)	10 (20,0)	0,617	0,799
Послеоперационное кровотечение с повторной операцией	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0,315	0,315
Плевральная эффузия	3 (6,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	0,461	0,695
30-дневная летальность	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	1,000	0,315
Длительность послеоперационного пребывания в стационаре, дней	12 (9,3; 14)	14 (13; 17)	14 (12; 17,8)	<0,001	0,004
Время возврата к полной физической активности, дней	14 (7; 14)	56 (56; 70)	56 (56; 84)	<0,001	<0,001
Визуальная аналоговая шкала боли (через 1 сутки после вмешательства)	46,0±7,7 [42,9±5,5]	43,7±7,3	44,0±8,0	0,127 [0,633]	0,204 [0,537]
Визуальная аналоговая шкала боли (через 4 суток после вмешательства)	27,6±7,4 [24,2±4,8]	26,1±6,3	25,4±6,8	0,280 [0,192]	0,128 [0,434]
Количество наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде [в том числе в комбинации с РМА], ампул ***	6,0 (5,0; 7,8) [5,0 (3,0; 7,0)]	4,5 (2,0; 6,8)	3,0 (1,3; 6,0)	0,010 [0,708]	<0,001 [0,188]

Примечания: КМШ – коронарное малоинвазивное шунтирование, КШРС – коронарное шунтирование на работающем сердце, КШИК – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, СЗП – свежемороженая плазма, ЭМ – эритроцитная масса, РМА – регионарная межреберная аналгезия; * – значения p при сравнении КМШ и КШРС, ** – значения p при сравнении КМШ и КШИК, *** – 2,0% promedoli 1,0 мл или 5,0% tramadol 2,0 мл. Данные представлены как n (%), M±σ, Me (LQ; UQ).

Период наблюдения составил в группах КМШ, КШРС и КШИК 975,5 (691,8; 1151,0) дней, 792,5 (638,3; 936,3) дней и 691,0 (506,0; 803,0) дней соответственно.

Рисунок 1 демонстрирует отдаленную выживаемость с учетом сердечно-сосудистых и несердечно-сосудистых причин в рандомизированных группах пациентов. В среднесрочном

Кумулятивная общая выживаемость - сердечно-сосудистые и несердечно-сосудистые причины (Kaplan-Meier, MICSREVS)

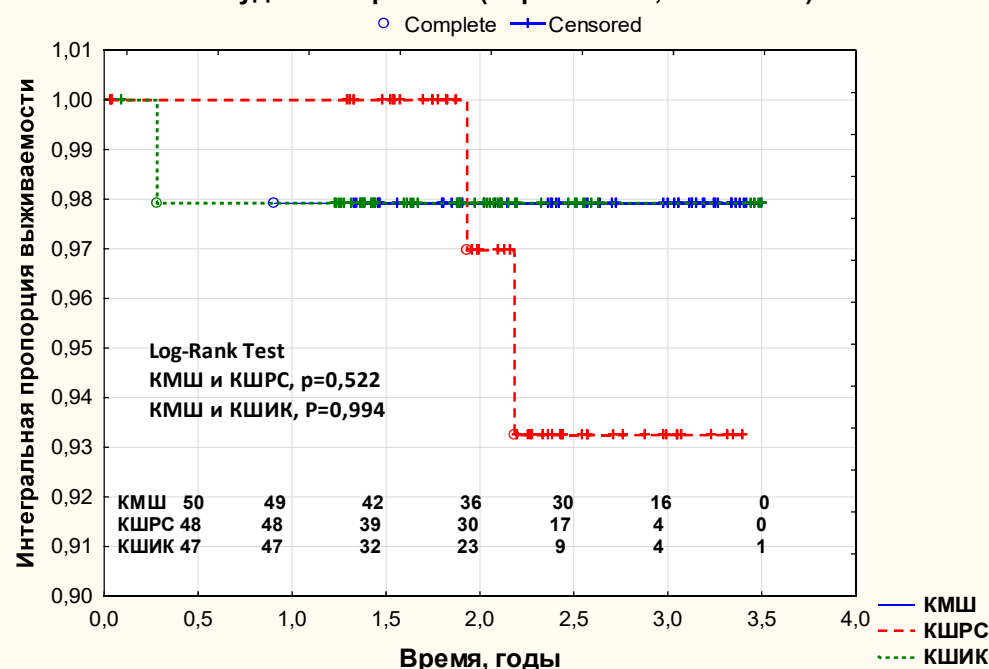


Рисунок 1 – Кумулятивная общая выживаемость с учетом сердечно-сосудистых и несердечно-сосудистых причин в отдаленном периоде наблюдения в рандомизированных группах пациентов: КМШ – коронарное малоинвазивное шунтирование, КШРС – коронарное шунтирование на работающем сердце, КШИК – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением.

отдаленном периоде наблюдения кумулятивная общая выживаемость в 1-й, 2-й и 3-й группах достоверно не отличалась (КМШ и КШРС, лог-ранк тест, $p=0,522$; отношение рисков (hazard ratio): 0,465, 95% доверительный интервал: 0,042 - 5,138, $p=0,532$; КМШ и КШИК, лог-ранк тест, $p=0,994$; отношение рисков: 0,990, 95% доверительный интервал: 0,062 - 15,821, $p=0,994$).

Рисунок 2 демонстрирует свободу от основных неблагоприятных сердечных и мозговых событий в отдаленном периоде наблюдения. Достоверных различий между изучаемыми группами пациентов по данному параметру не выявлено (КМШ и КШРС, лог-ранк тест, $p=0,858$; отношение рисков: 1,180, 95% доверительный интервал: 0,195 - 7,139, $p=0,857$; КМШ и КШИК, лог-ранк тест, $p=0,882$; отношение рисков: 1,154, 95% доверительный интервал: 0,186 - 7,162, $p=0,878$).

КЖСЗ пациентов до и после хирургического лечения.

На рисунках 3 и 4 показано, что исходно во всех группах пациентов наиболее низкий уровень КЖСЗ наблюдался по шкалам физически ролевое

функционирование (RP) и эмоционально-ролевое функционирование (RE).

При исследовании показателей опросника SF-36 Health Status Survey через 2 месяца после КШ выявлено, что во всех группах пациентов произошло существенное улучшение КЖСЗ по всем шкалам. Наиболее значимое улучшение отмечено по шкалам: физическое функционирование (PF), физически ролевое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), эмоционально-ролевое функционирование (RE) и настроение (MH).

При сравнении послеоперационных показателей между группами пациентов установлено, что в группе КМШ по сравнению с группами КШРС и КШИК достоверно выше были параметры по шкалам PF ($p=0,029$ и $0,063$, соответственно), RP ($p=0,005$ и $0,003$, соответственно), RE ($p=0,003$ и $0,010$, соответственно) и MH ($p=0,098$ и $0,066$, соответственно).

Сравнительная характеристика интегральных показателей физического (Physical health) и психологического (Mental Health) компонентов здоровья до операции и в краткосрочном перио-

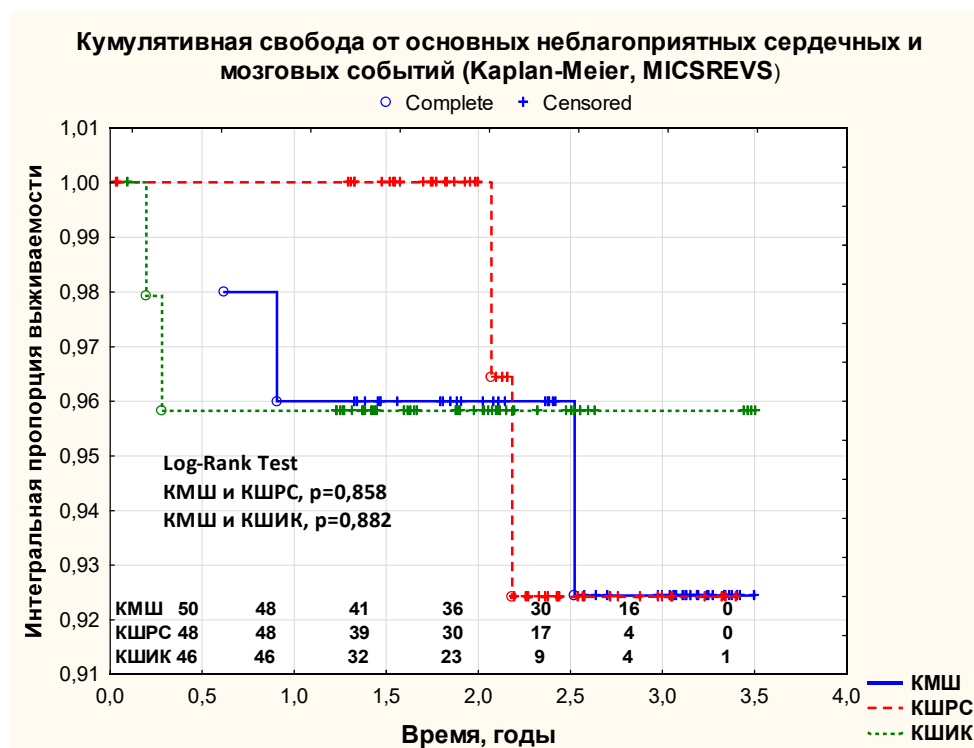


Рисунок 2 – Свобода от основных неблагоприятных сердечных и мозговых событий в отдаленном периоде наблюдения в рандомизированных группах пациентов: КМШ – коронарное малоинвазивное шунтирование, КШРС – коронарное шунтирование на работающем сердце, КШИК – коронарное шунтирование с искусственным кровообращением.

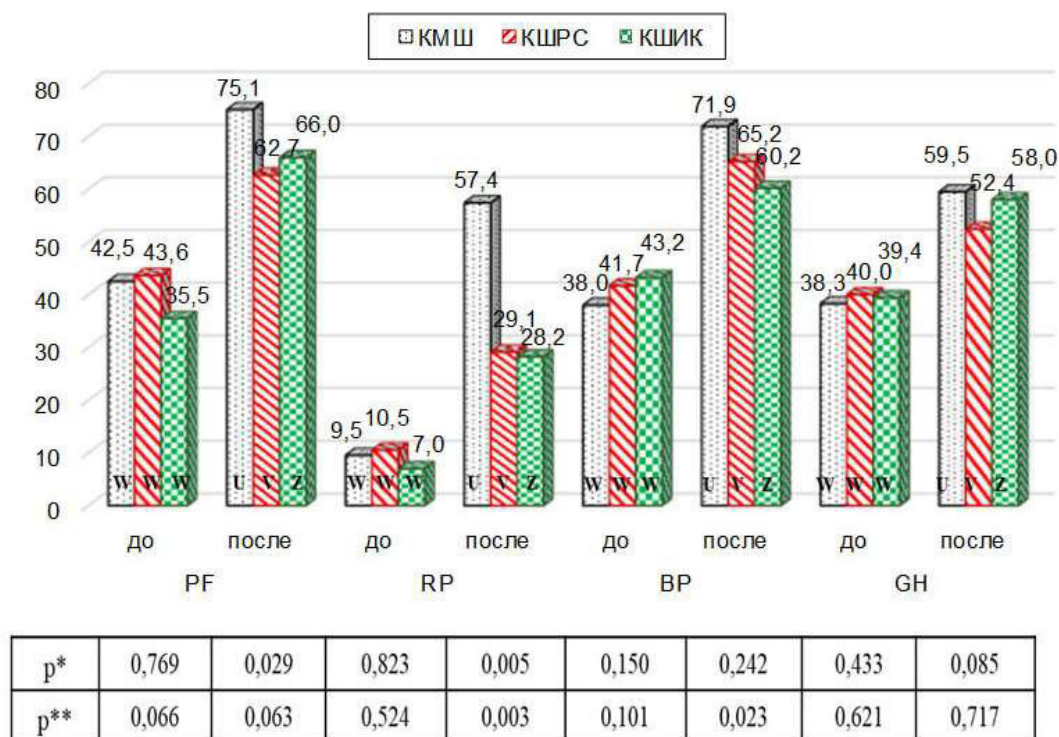


Рисунок 3 – Сравнительная характеристика физического компонента здоровья (Physical health, шкалы 1–4 SF-36 Health Status Survey) до операции и в короткосрочном периоде наблюдения после операции (3 мес.): * – значения p при сравнении КМШ и КШРС, ** – значения p при сравнении КМШ и КШИК, W – $n=50$, U – $n=34$, V – $n=37$, Z – $n=39$.

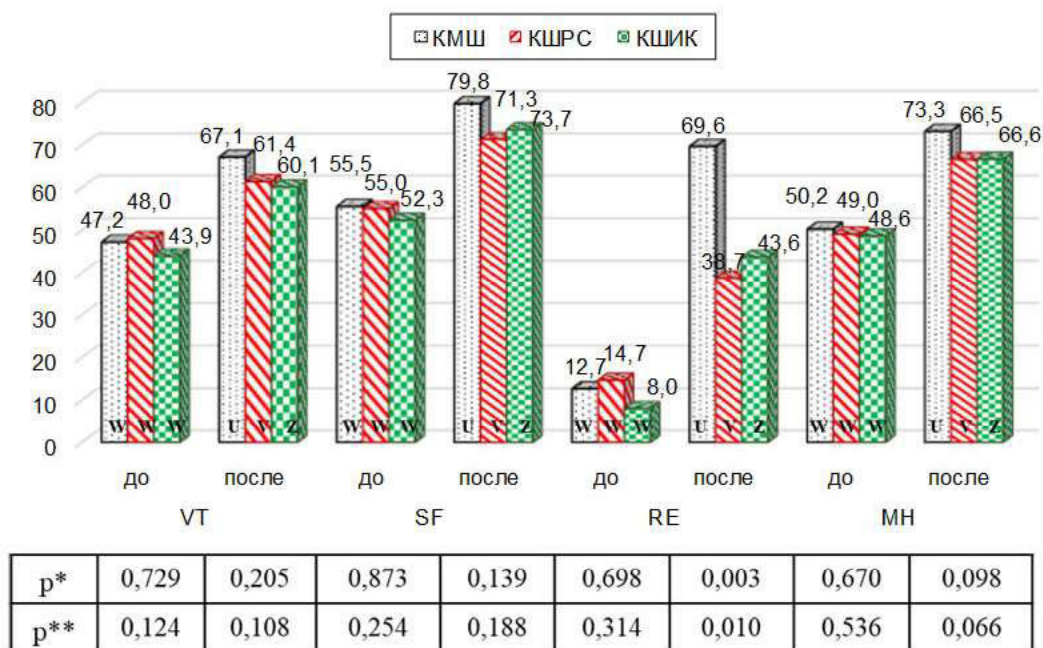


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика психологического компонента здоровья (Mental Health, шкалы 5–8 SF-36 Health Status Survey) до операции и в короткосрочном периоде наблюдения после операции (3 мес.): * – значения p при сравнении KMШ и KШРС, ** – значения p при сравнении KMШ и KШИК, W – n=50, U – n=34, V – n=37, Z – n=39.

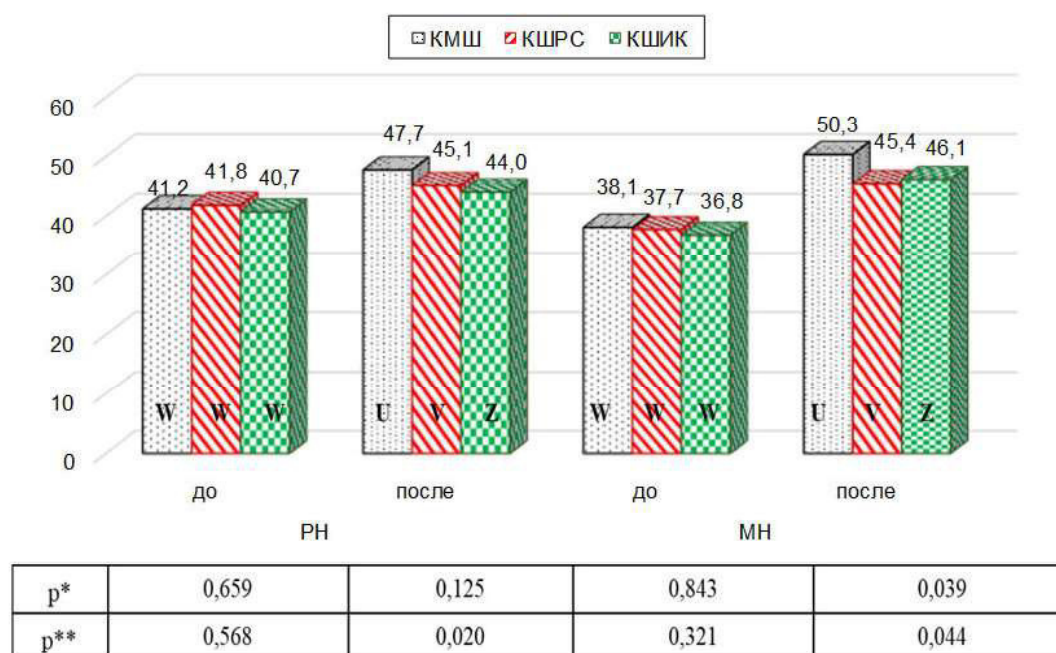


Рисунок 5 – Сравнительная характеристика интегральных показателей физического и психологического компонентов здоровья до операции и в краткосрочном периоде наблюдения после операции (2 мес.): PH – физический компонент здоровья (Physical Health), MH – психологический компонент здоровья (Mental Health); * – значения p при сравнении KMШ и KШРС, ** – значения p при сравнении KMШ и KШИК, W – n=50, U – n=34, V – n=37, Z – n=39.

де наблюдения после операции (2 месяца) представлена на рисунке 5. Установлено, что в группе KMШ интегральный показатель физического ком-

понента здоровья после операции был достоверно выше по сравнению с группой KШИК ($p=0,020$) и статистически значимо не отличался от показателя

в группе КШРС ($p=0,125$). Интегральный показатель психологического компонента здоровья после операции оказался достоверно выше в группе КМШ по сравнению с группой КШРС ($p=0,039$) и группой КШИК ($p=0,044$).

Обсуждение

В соответствии с полученными данными, ЭК и стернотомия являются важными факторами, влияющими на объем периоперационной кровопотери, частоту и объем гемотрансфузий, а также развитие глубокой раневой инфекции. С повышением травматичности вмешательства и количества осложнений статистически значимо увеличивается длительность нахождения в стационаре в обеих группах контроля.

В группе КМШ достоверно меньше были длительность искусственной вентиляции легких и время нахождения в реанимационном отделении по сравнению с группой КШИК, что также объясняется значимой инвазивностью ЭК.

Более длительное время возврата к полной физической активности в группах КШРС и КШИК в первую очередь связано с длительным ограничением физических нагрузок на верхнюю половину туловища после стернотомии. Учитывая избежание таких негативных факторов традиционного КШ, как манипуляции на аорте и использование аутовенозных шунтов, разработанная система МРМ потенциально может привести к снижению частоты нейро-когнитивных расстройств и оптимизировать отдаленные результаты лечения с достоверностью в больших выборках пациентов.

На сегодняшний день имеются единичные сообщения о влиянии МРМ на интенсивность боли и КЖСЗ. Т. Walther и соавт. [15] доложил, что при выполнении миниинвазивного прямого однососудистого маммарокоронарного анастомоза болевой синдром был наиболее выражен в первые двое суток, после чего постепенно уменьшался и к седьмым суткам статистически не отличался при сравнении с группой традиционного КШРС. Также при изучении КЖСЗ при помощи NHQ – опросника через три месяца после вмешательства авторами не было выявлено достоверных различий между группами.

С. Rogers и соавт. [16] в результате РКИ по сравнению результатов многососудистого КМШ и традиционного КШРС также не выявили значимых различий по показателям КЖСЗ через 3

и 12 месяцев после вмешательства с применением опросника CROQ. В то же время при сходном уровне болевого синдрома после операции в группе КМШ больше была потребность в анальгетиках (медиана длительности обезболивания, 38,8 и 35,5 часов, $p<0,001$; потребность в наркотических анальгетиках, 66% и 49%, $p=0,024$, соответственно).

J. Nesbitt и соавт. [17] установили достоверно более высокие уровни удовлетворенности косметическим эффектом и функциональной активности пациентов по опроснику EuroQol, а также более низкий уровень интенсивности болевого синдрома через 3 недели и 3 месяца после однососудистого КМШ по сравнению с КШРС из стернотомии.

Данное исследование позволило сделать основное заключение, что описанная стратегия МРМ имеет преимущества по уровню КЖСЗ через 2 месяца после вмешательства. Как правило, в данном краткосрочном периоде подходит к концу послеоперационная реабилитация и пациент переходит к обычному повседневному образу жизни. Более высокие показатели КЖСЗ в группе КМШ в послеоперационном периоде могут объясняться меньшей частотой периоперационных осложнений, быстрым возвратом к полной физической активности с возможностью работать верхней половиной туловища без ограничений, более быстрой выпиской из стационара и быстрым выходом к труду, в том числе физическому, большей удовлетворенностью косметическим эффектом.

Важной находкой явилось отсутствие достоверных различий между группами по интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. Немаловажным фактором при этом явилось применение РМА у большей половины пациентов из группы КМШ, а также некоторое увеличение количества использованных наркотических анальгетиков. При этом применение последних статистически значимо не отличалось в подгруппе КМШ с РМА и контрольных группах, что говорит о целесообразности использования данного вида обезболивания при МРМ.

Заключение

1. При сравнительном анализе качества жизни в краткосрочном периоде наблюдения (2 месяца) после вмешательства многососудистое коронарное малоинвазивное шунтирование со II

уровнем доказательности ассоциируется с более высоким уровнем физического компонента здоровья по сравнению с коронарным шунтированием с искусственным кровообращением ($p=0,020$) и психологического компонента здоровья по сравнению с коронарным шунтированием на работающем сердце ($p=0,039$) и с искусственным кровообращением ($p=0,044$).

2. Интенсивность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде была сопоставимой при коронарном малоинвазивном шунтировании и традиционном коронарном шунтировании на работающем сердце и с искусственным кровообращением, однако при малоинвазивной реваскуляризации миокарда требовалось большее количество наркотических анальгетиков.

3. При малоинвазивной реваскуляризации миокарда целесообразно применение продленной регионарной межреберной аналгезии, что достоверно позволяет снизить количество наркотических анальгетиков.

Литература

1. Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: a review of randomized controlled trials / J. J. Jokinen [et al.] // J. Card. Surg. – 2010 May. – Vol. 25, N 3. – P. 309–17.
2. Cognitive dysfunction after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a meta-analysis / J. H. Sun [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2012. – Vol. 40, N 3. – P. 852–858.
3. A meta-analysis of cognitive outcome following coronary artery bypass graft surgery / F. Cormack [et al.] // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2012 Oct. – Vol. 36, N 9. – P. 2118–2129.
4. Effect of percutaneous coronary intervention on quality of life: a consensus statement from the society for cardiovascular angiography and interventions / J. C. Blankenship [et al.] // Catheter. Cardiovasc. Interv. – 2013 Feb. – Vol. 81, N 2. – P. 243–249.
5. Does quality of life improve in octogenarians following cardiac surgery? A systematic review / U. Abah [et al.] // BMJ Open. – 2015 Apr. – Vol. 5, N 4. – P. e006904.
6. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery

bypass grafting for severe coronary artery disease / P. W. Serruys [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009 Mar. – Vol. 360, N 10. – P. 961–972.

7. A propensity matched comparison of return to work and quality of life after stenting or coronary artery bypass surgery / A. M. Maznyczka [et al.] // Open Heart. – 2016 Jan. – Vol. 3, N 1. – P. e000322.
8. Kulik, A. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention: what do the trials tell us? / A. Kulik // Curr. Opin. Cardiol. – 2017 Nov. – Vol. 32, N 6. – P. 707–714.
9. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy versus off-pump: a case-matched study / H. Lapiere [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2011 Oct. – Vol. 40, N 4. – P. 804–810.
10. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: dual center experience in 450 consecutive patients / J. T. Jr. McGinn [et al.] // Circulation. – 2009 Sep. – Vol. 120, N 11, suppl. – P. S78–S84.
11. Noyez, L. Quality of life after cardiac surgery: underresearched research / L. Noyez, M. J. de Jager, A. L. Markou // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2011 Nov. – Vol. 13, N 5. – P. 511–514.
12. Сравнительный анализ результатов миниинвазивной реваскуляризации миокарда, коронарного шунтирования на работающем сердце и с искусственным кровообращением / А. А. Зеньков [и др.] // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 1. – С. 33–43.
13. Huskisson, E. C. Measurement of pain / E. C. Huskisson // Lancet. – 1974 Nov. – Vol. 2, N 7889. – P. 1127–1131.
14. Опросник SF-36 (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ) [Электронный ресурс] / Межнациональный центр исследования качества жизни. – Режим доступа: www.gepatit.allipetsk.ru/homeo/oprosnik_sf.doc. – Дата доступа: 23.01.2018.
15. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery / T. Walther [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1999 Jun. – Vol. 67, N 6. – P. 1643–1647.
16. An open randomized controlled trial of median sternotomy versus anterolateral left thoracotomy on morbidity and health care resource use in patients having off-pump coronary artery bypass surgery: the Sternotomy Versus Thoracotomy (STET) trial / C. A. Rogers [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2013 Aug. – Vol. 146, N 2. – P. 306–316.
17. Comparison of early and late quality of life between left anterior thoracotomy and median sternotomy off-pump coronary artery bypass surgery / J. J. Nesbitt [et al.] // Perfusion. – 2017 Jan. – Vol. 32, N 1. – P. 50–56.

Поступила 27.12.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Jokinen JJ, Hippeläinen MJ, Turpeinen AK, Pitkänen O, Hartikainen JE. Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: a review of randomized controlled trials. J Card Surg. 2010 May;25(3):309-17. doi: 10.1111/j.1540-8191.2010.01017.x
2. Sun JH, Wu XY, Wang WJ, Jin LL. Cognitive dysfunction after off-pump versus on-pump coronary artery bypass

surgery: a meta-analysis. J Int Med Res. 2012;40(3):852-8. doi: 10.1177/147323001204000303

3. Cormack F, Shipolini A, Awad WI, Richardson C, McCormack DJ, Colleoni L, et al. A meta-analysis of cognitive outcome following coronary artery bypass graft surgery. Neurosci Biobehav Rev. 2012 Oct;36(9):2118-29. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.06.002
4. Blankenship JC, Marshall JJ, Pinto DS, Lange RA, Bates ER, Holper EM, et al. Effect of percutaneous coronary

- intervention on quality of life: a consensus statement from the society for cardiovascular angiography and intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;81(2):243-59. doi: 10.1002/ccd.24376
5. Abah U, Dunne M, Cook A, Hoole S, Brayne C, Vale L, Large S. Does quality of life improve in octogenarians following cardiac surgery? A systematic review. *BMJ Open.* 2015 Apr;5(4):e006904. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006904
 6. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009 Mar;360(10):961-72. doi: 10.1056/NEJMoa0804626
 7. Maznyczka AM, Howard JP, Banning AS, Gershlick AH. A propensity matched comparison of return to work and quality of life after stenting or coronary artery bypass surgery. *Open Heart.* 2016 Jan;3(1):e000322. doi: 10.1136/openhrt-2015-000322
 8. Kulik A. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention: what do the trials tell us? *Curr Opin Cardiol.* 2017 Nov;32(6):707-714. doi: 10.1097/HCO.0000000000000458
 9. Lapierre H, Chan V, Sohmer B, Mesana TG, Ruel M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy versus off-pump: a case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Oct;40(4):804-10. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.066
 10. McGinn JT Jr, Usman S, Lapierre H, Pothula VR, Mesana TG, Ruel M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: dual center experience in 450 consecutive patients. *Circulation.* 2009 Sep;120(11 Suppl):S78-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840041
 11. Noyez L, de Jager MJ, Markou AL. Quality of life after cardiac surgery: underresearched research. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Nov;13(5):511-4. doi: 10.1510/icvts.2011.276311
 12. Zen'kov AA, Ostrovskiy YuP, Vykhristenko KS, Loyko NG. Comparative analysis of the results of mini-invasive myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting on a beating heart and with artificial circulation. *Novosti Khirurgii.* 2014;22(1):33-43. doi: 10.18484/2305-0047.2014.1.33. (In Russ.)
 13. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet.* 1974 Nov;2(7889):1127-31.
 14. The SF-36 questionnaire (Russian version created and recommended MZIKI) [Elektronnyi resurs]. *Rezhim dostupa:* www.gepatit.allipetsk.ru/homeo/oprosnik_sf.doc. *Data dostupa:* 23.01.2018. (In Russ.)
 15. Walther T, Falk V, Metz S, Diegeler A, Battellini R, Autschbach R, et al. Pain and quality of life after minimally invasive versus conventional cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999 Jun;67(6):1643-7. doi: 10.1016/S0003-4975(99)00284-2
 16. Rogers CA, Pike K, Angelini GD, Reeves BC, Glauber M, Ferrarini M, Murphy GJ. An open randomized controlled trial of median sternotomy versus anterolateral left thoracotomy on morbidity and health care resource use in patients having off-pump coronary artery bypass surgery: the Sternotomy Versus Thoracotomy (STET) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Aug;146(2):306-16.e1-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.020
 17. Nesbitt JJ, Mori G, Mason-Apps C, Asimakopoulos G. Comparison of early and late quality of life between left anterior thoracotomy and median sternotomy off-pump coronary artery bypass surgery. *Perfusion.* 2017 Jan;32(1):50-56. doi: 10.1177/0267659116657166

Submitted 27.12.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Зеньков А.А. – к.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением, Витебская областная клиническая больница, доцент кафедры хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Zenkov A.A. – Candidate of Medical Sciences, head of the cardiovascular department of Vitebsk Regional Clinical Hospital, associate professor of the Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210037, г. Витебск, ул. Воинов-интернационалистов, 37, Витебская областная клиническая больница, кардиохирургическое отделение. E-mail: Zenkov_Al@rambler.ru – Зеньков Александр Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210037, Vitebsk, 37 Voinov-Internatsionalistov str., Vitebsk Regional Clinical Hospital, the cardiovascular department. E-mail: Zenkov_Al@rambler.ru – Alexander A. Zenkov.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КОМБИНАЦИИ С ОЗОНОТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

ОСИПОВ Б.Б.

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 81-90.

TRANSPLANTATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS COMBINED WITH OZONOTHERAPY IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS

OSIPOV B.B.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(1):81-90.

Резюме.

Цель – оценить эффективность лечения экспериментального цирроза печени путем трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в качестве монотерапии, а также в комбинации с озонотерапией. Материал и методы. В качестве объекта использовались белые крысы-самцы линии Вистар (n=45). После моделирования у всех крыс цирроза печени (по авторской методике) одной группе крыс (группа 3) проводился курс озонотерапии. Затем крысам групп 2 и 3 проводили однократное внутривенное введение суспензии аутологичных МСК. Животных выводили из эксперимента перед введением МСК, через 1 и 3 месяца после клеточной терапии, изучали морфологическую и морфометрическую картину печени с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Результаты. Через 1 месяц и 3 месяца после трансплантации аутологичных МСК выявлено улучшение гистологической картины пораженной печени у крыс, получавших монотерапию аутологичными МСК (группа 2), и у крыс, получавших комбинацию клеточной терапии и озонотерапии (группа 3), по сравнению с контрольной группой (группа 1), что проявлялось в статистически значимом уменьшении толщины соединительнотканых септ (p=0,0041), количества двухъядерных клеток (p=0,045) и выраженности дистрофических изменений в гепатоцитах (p=0,038).

Заключение. Трансплантация МСК в качестве монотерапии, а также в комбинации с курсом озонотерапии приводит к статистически значимому улучшению гистологической картины при экспериментальном циррозе печени как через 1 месяц, так и через 3 месяца после введения МСК. У крыс, получивших курс озонотерапии перед трансплантацией МСК, морфометрические показатели через 1 и 3 месяца статистически лучше, чем у крыс, которым проводилась только клеточная терапия.

Ключевые слова: цирроз печени, озонотерапия, мезенхимальные стволовые клетки, морфометрия, дистрофия, двухъядерные клетки.

Abstract.

Objectives. To evaluate the efficacy of experimental liver cirrhosis treatment by transplantation of mesenchymal stem cells (MSCs) as a monotherapy, and also in combination with ozonotherapy.

Material and methods. White Wistar male rats (n=45) were used as an object of our study. After modelling liver cirrhosis (by our own technique) a course of ozonotherapy was performed in one group of rats (group 3). Then the animals of groups 2 and 3 were treated with single intraportal injection of autologous mesenchymal stem cells. Animals were taken out of the experiment before cell therapy, 1 month and 3 months after cell transplantation, morphological and morphometric state of the liver was studied in them with further statistical processing of the results obtained.

Results. In 1 month and 3 months after transplantation of MSCs an improvement of histological picture of the damaged

liver in rats, receiving a monotherapy with autologous MSCs (group 2), and in rats, getting cell therapy combined with ozonotherapy was detected. This fact was proved by statistically significant decrease in the thickness of connective tissue septa ($p=0,0041$), the amount of binucleate cells ($p=0,045$) and intensity of dystrophic changes in hepatocytes ($p=0,038$). Conclusions. Transplantation of autologous mesenchymal stem cells as a monotherapy as well as in combination with ozonotherapy leads to statistically significant improvement of the histological picture of experimental liver cirrhosis both in 1 month and 3 months after cell therapy. Rats, which had got a course of ozonotherapy before transplantation of MSCs, showed statistically better morphometric indices both in 1 month and 3 months period after cell therapy than rats, which had been treated with MSCs only.

Key words: liver cirrhosis, ozonotherapy, mesenchymal stem cells, morphometry, dystrophy, binucleate cells.

Цирроз печени находится на 5-ом месте по причинам смерти в Великобритании и на 12-ом месте в США (но на 4-ом месте среди пациентов в возрасте от 45 до 54 лет). Ежегодно в США от цирроза печени умирает около 35 тысяч человек [1]. В республике Беларусь 1,5 тыс. человек ежегодно заболевают циррозом печени, смертность от цирроза печени составляет около 35 случаев на 100 тыс. населения.

Единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальными стадиями цирроза печени остается ортотопическая трансплантация печени. Однако потребность в донорских органах намного превышает их реальное количество, поэтому количество летальных исходов среди пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, неуклонно растет [2]. В свете вышесказанного, в последние годы возникла необходимость разрабатывать альтернативные методы лечения цирроза печени на разных стадиях [3]. Конечной целью этих методов должно стать если не полное выздоровление, что на сегодняшний день вряд ли возможно, то, по крайней мере, значительное клинко-лабораторное улучшение и предотвращение перехода в терминальную стадию. Именно поэтому клеточные биотехнологии в лечении заболеваний печени стали предметом исследования ученых различных стран. Трансплантация стволовых клеток при циррозе печени может стать своеобразным «терапевтическим мостом», позволяющим пациентам в листе ожидания трансплантации печени дожидаться своей очереди. Кроме того, при наличии достаточных экспериментальных и клинических результатов клеточная терапия самостоятельно или в комбинации с другими методами может стать эффективным методом лечения цирроза печени.

В многочисленных исследованиях *in vivo* и *in vitro* было продемонстрировано, что оксидативный стресс и ассоциированное с ним по-

вреждение могут являться одним из механизмов патогенеза при циррозе печени. Так, среди механизмов развития фиброза печени важную роль играют так называемые активные формы кислорода [4]. Кроме того, некоторые исследования продемонстрировали снижение активности антиоксидантной системы церулоплазмин-трансферрин в сыворотке крови пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени [5]. Учитывая большую роль оксидативного стресса в патогенезе хронических заболеваний печени, появляется необходимость в коррекции возникающих нарушений путем назначения антиоксидантов. Перспективным направлением в решении данной задачи может стать озонотерапия как фактор, влияющий на баланс прооксидантной и антиоксидантной систем организма. Целью нашего исследования являлась оценка эффективности лечения экспериментального цирроза печени путем трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в качестве монотерапии, а также в комбинации с озонотерапией.

Материал и методы

Для оценки влияния трансплантации аутологичных МСК, а также комбинации озонотерапии и введения МСК на экспериментальный цирроз печени были использованы белые крысы-самцы линии Вистар ($n=45$). Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Минвуза СССР №742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 году, согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского университета и мерах по реализации требований

биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом Гомельского ГМУ №54-А от 23.05.2002 года, и требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными.

Для развития цирроза печени у крыс использовали предложенную нами токсико-алиментарную модель цирроза печени. Суть модели заключалась в том, что крысам в течение 8 недель внутрибрюшинно вводили 50% раствор CCl_4 (тетрахлорметана) на оливковом масле из расчета 0,5 мл на кг массы тела два раза в неделю и раствор тиацетамида из расчета 100 мг/кг один раз в неделю. Кроме того, ежесуточно с кормом животным вводили 5 г топленого свиного сала, а также добавляли к питьевой воде 5% раствора этилового спирта. Способ обеспечивает повышение воспроизводимости цирроза печени, сокращение времени моделирования, достижение более стойкого результата с меньшей обратимостью развившихся патологических изменений в печени. На данную модель получен положительный результат предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение Республики Беларусь № а 20160406 от 20.11.2016.

После развития цирроза печени токсическое воздействие прекращали одновременно всем животным и разделяли их на 3 группы: одну контрольную и две экспериментальные (табл. 1).

Озонотерапия проводилась путем внутрибрюшинного введения стерильного озонированного физиологического раствора (0,9% раствор натрия хлорида). ОФР получали путем барботирования стерильного физиологического раствора озонкислородной смесью с концентрацией озона

на выходе из озонатора от 1 до 10 мг/л. Озонирование проводили на медицинской озонотерапевтической установке УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «фирма МЕДОЗОН», Россия). В нашем исследовании использовался ОФР в концентрации 5 мг/л. После озонирования полученный раствор вводили крысам путем внутрибрюшинной инъекции инсулиновым шприцом под кратковременным масочным наркозом. Вводили ОФР из расчета 5 мкг озона на кг массы тела животного. Озонотерапию проводили курсом из 5 процедур, которые выполняли ежедневно в одно и то же время.

Для клеточной терапии в нашем исследовании использовались аутологичные мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (МСК). Выбор мезенхимальных СК жировой ткани обусловлен их доступностью, низкой иммуногенностью, высоким регенераторным потенциалом в экспериментальных моделях поражения печени у животных [6].

Источником аутологичных МСК являлся участок жировой ткани паховой области крысы, забор которого проводили у каждой крысы под масочным наркозом до начала моделирования цирроза печени. Выделение и культивирование МСК из жировой ткани проводили по стандартной методике протокола [7].

Введение МСК крысам в воротную вену осуществлялось под масочным наркозом в асептических условиях путем внутрипортальной инъекции после предварительной верхней срединной лапаротомии и визуализации воротной вены. Для пункции воротной вены использовалась асепти-

Таблица 1 – Характеристика экспериментальных групп крыс

Экспериментальная группа	Характеристика группы
Группа 1 – контрольная (n=15)	Этим животным не проводили никаких терапевтических воздействий. Они использовались для изучения естественного патоморфоза заболевания и сравнения гистологических и др. показателей с таковыми у животных экспериментальных групп.
Группа 2 – экспериментальная группа № 1 (n=15)	После окончания «затравки» крысам в течение 5 дней проводили ежедневное внутрибрюшинное введение стерильного изотонического физиологического раствора в количестве 1 мл. Затем на следующий день после последней инъекции крысам данной группы проводили однократное внутрипортальное введение суспензии аутологичных МСК.
Группа 3 – экспериментальная группа № 2 (n=15)	После окончания «затравки» крысам в течение 5 дней проводили ежедневное внутрибрюшинное введение стерильного <i>озонированного</i> изотонического физиологического раствора (ОФР). Затем на следующий день после последней инъекции ОФР крысам данной группы проводили однократное внутрипортальное введение суспензии аутологичных МСК.

матичная (Pencil point) спинальная игла G27. Количество введенных клеток составило 5×10^6 на килограмм массы тела крысы. Это означало, что крысе весом 200 г вводилось 1×10^6 клеток.

Животных разных групп выводили из эксперимента в одинаковые сроки: в день окончания моделирования цирроза печени (по 5 животных из каждой группы), через 30 дней после введения МСК (по 5 животных из каждой группы) и 90 дней после введения МСК (оставшиеся животные всех групп). Таким образом, изучались ранние и отдаленные результаты клеточной терапии, а также клеточной терапии в сочетании с озонотерапией экспериментального цирроза печени.

После выведения животных из эксперимента изучали общую морфологическую и морфометрическую картину печени [8]. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином. Морфометрическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon eclipse 50i с использованием пакета морфометрических программ ImageJ (НИН, США). Морфометрическое исследование проводилось в 5 случайных неперекрывающихся полях зрения при увеличении 400 [9]. Оценивались толщина соединительнотканых септ, выраженность дистрофических изменений гепатоцитов, наличие и количество двухъядерных клеток. Выраженность дистрофических изменений гепатоцитов оценивалась по 4 категориям: отсутствие дистрофии, слабо выраженная, умеренная и выраженная её степень [10].

Для оценки толщины септ и количества двухъядерных клеток в случае сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, при сравнении трех независимых

групп использовался критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки дистрофических изменений использовались таблицы сопряженности и критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми результаты считались при $p < 0,05$. Все расчеты производились с использованием пакета программ Statistica 8 (Statsoft, США).

Результаты

Морфологическая и морфометрическая характеристика экспериментального цирроза печени в день окончания моделирования

Предложенная нами токсико-алиментарная модель поражения печени приводит к развитию цирроза печени к концу 8-ой недели эксперимента, что подтверждается морфологическими и морфометрическими методами.

Макроскопически печень увеличена, мелкобугристая, уплотнена, край закруглен (рис. 1).

Во всех группах на данном сроке определялась схожая патогистологическая картина. Отмечались явления резко выраженной венозной гиперемии значительного количества кровеносных сосудов, в отдельных крупных сосудах – с лизисом эритроцитов. Наблюдается диффузный мелкоочаговый некроз гепатоцитов с дискомплексацией пластинчатого строения долек, а также выраженный серозный отек и скопления пигмента липофусцина преимущественно вокруг сосудов. На всех участках срезов в гепатоцитах отмечались крупные полости округлой формы без видимого содержимого. Это может быть расценено как проявление выраженных дистрофических изменений гепатоцитов. Наблюдалось

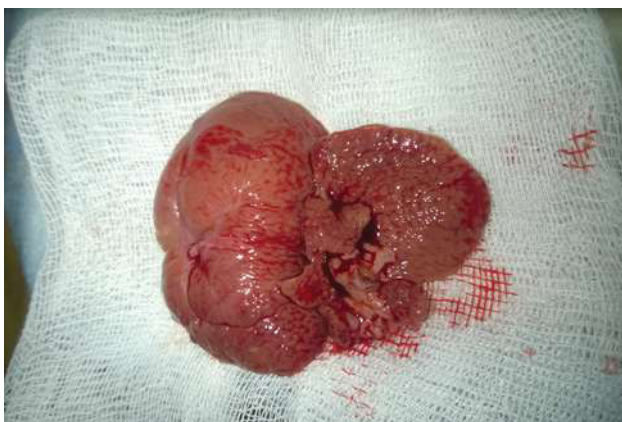


Рисунок 1 – Фотография печени крысы (группа 2) через 8 недель моделирования цирроза печени.

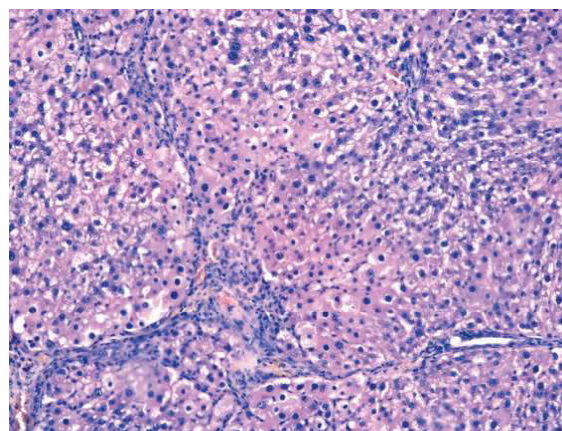


Рисунок 2 – Ткань печени крысы (группа 3) через 8 недель моделирования цирроза печени.

разрастание соединительной ткани септ с формированием ложных долек (рис. 2). Отмечалось большое количество диффузно расположенных двухъядерных клеток.

Медиана толщины септ в 1-й группе составляла 36,44 (31,53-39,01) мкм, во 2-й – 35,32 (32,76-36,44) мкм и в 3-й – 34,79 (33,99-34,98) мкм. Статистической разницы в толщине септ в исследуемых группах на данном этапе не было выявлено ($p=0,7843$).

Дистрофические изменения гепатоцитов во всех группах были выраженными в каждом случае, что соответствовало картине цирроза печени. Статистической разницы между группами не определялось.

В 1-группе медиана количества двухъядерных клеток в поле зрения составила 13 (12,6-13,2), во 2-й группе – 12,7 (12,6-13,4) и в 3-й группе – 12,8 (12,7-12,9). Статистической разницы в количестве двухъядерных клеток во всех группах не было выявлено ($p=0,9825$).

Как уже было сказано ранее, после окончания моделирования цирроза печени крысам группы 3 проводили курс озонотерапии, а затем крысам группы 2 и 3 проводили однократное внутрипортальное введение суспензии аутологичных МСК. Крысам группы 1 (контрольные животные) не проводили никаких терапевтических воздействий.

Морфологическая и морфометрическая характеристика экспериментального цирроза печени через 1 месяц после трансплантации МСК и курса озонотерапии

При морфологическом и морфометрическом анализе образцов печени через 1 месяц после трансплантации МСК имелись различия (статистически достоверные) в патогистологической картине образцов печени крыс разных групп.

В группе 1 при микроскопии наблюдалось сохранение патогистологической картины цирроза печени. Отмечалась выраженная дистрофия гепатоцитов, сохранялся выраженный фиброз стромы, наблюдалось диффузное расположение большого количества двухъядерных клеток (рис. 3А). В группе 2 при патоморфологическом исследовании наблюдалась умеренно выраженная дистрофия гепатоцитов, фиброз стромы сохранялся, наблюдались единичные ложные дольки. Определялось большое количество двухъядерных клеток (рис. 3Б). И, наконец, в группе 3 микроскопически наблюдалось уменьшение толщины

фиброзных септ, слабая диффузная дистрофия гепатоцитов с сохранением единичных участков умеренной (рис. 3В). Отмечалось умеренное количество двухъядерных клеток.

Медиана толщины септ в 1-й группе составляла 30,57 (29,7-31,92) мкм, во 2-й – 24,20 (23,75-25,70) мкм и в 3-й – 20,60 (18,79-20,98) (рис. 4). В 1-й группе толщина септ была статистически выше, чем во 2-й и в 3-й группе ($p=0,0041$). Статистическая разница в толщине септ также отмечалась между 2-й и 3-й группами ($p=0,009$), причем в 3-й группе толщина септ была ниже, чем во 2-й.

Дистрофические изменения гепатоцитов в 1-й группе были выраженными в 3-х случаях и умеренно выраженными в 2-х; во 2-й группе были умеренно выраженными в 2-х случаях и слабо выраженными в 3-х; и, наконец, в 3-й группе дистрофические изменения были умеренно выраженными в 1-м случае и слабо выраженными в 4-х случаях. При сравнении 1-й группы со 2-й и 3-й группами отмечалась статистически значимая разница ($p=0,038$), однако при сравнении 2-й и 3-й групп данной разницы выявить не удалось ($p=0,114$).

В 1-й группе медиана количества двухъядерных клеток в поле зрения составила 13,1 (12,4-13,2), во 2-й группе – 11,2 (10,6-12,4) и в 3-й группе – 10,8 (10,6-11,4). В 1-й группе количество двухъядерных клеток было статистически выше, чем во 2-й, а также в 3-й группах ($p=0,045$). Статистической разницы в количестве двухъядерных клеток во 2-й и 3-й группах не было выявлено.

Морфологическая и морфометрическая характеристика экспериментального цирроза печени через 3 месяца после трансплантации МСК и курса озонотерапии

При морфологическом и морфометрическом анализе образцов печени через 3 месяца после введения аутологичных МСК имелись еще более значимые различия в патогистологической картине образцов печени крыс разных групп.

В группе 1 при микроскопии отмечались слабо выраженные регенераторные изменения, степень дистрофических изменений была умеренной и характеризовалась незначительным снижением толщины соединительнотканых септ и количества двухъядерных клеток (рис. 4А).

В группе 2 при патоморфологическом исследовании наблюдалось истончение соединительнотканых септ, нарушенная гистоморфология печеночных долек сохранялась,

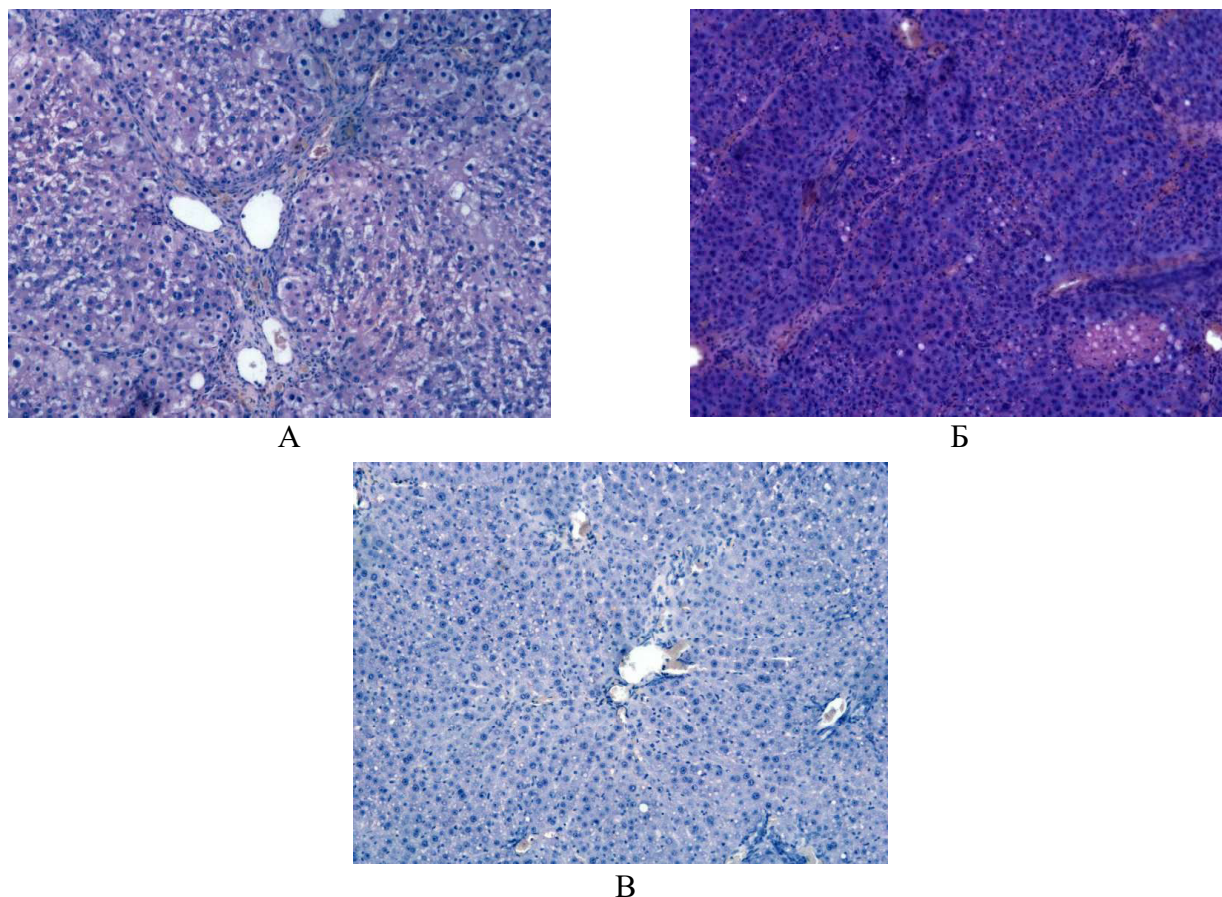


Рисунок 3 – Патоморфологическая картина печени крыс через 1 месяц после введения МСК:
А – группа 1. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение $\times 100$; Б – группа 2. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение $\times 100$; В – группа 3. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение $\times 100$.

отмечалось меньшее количество двухъядерных клеток. Гепатоциты формировали пластинчатые структуры по периферии, отмечались участки со слабо выраженной пылевидной дистрофией (рис. 4Б). И, наконец, в группе 3 гистоархитектоника долек приближалась к нормальной. Встречались участки как с нормальным гистологическим строением, так и с незначительным перипортальным фиброзом. Септы, отделяющие печеночные дольки, были тонкие. Гепатоциты были без дистрофических изменений или со слабо выраженной дистрофией, определялось незначительное, близкое к нормальному количество двухъядерных клеток (рис. 4В).

Медиана толщины септ в 1-й группе составляла 26,44 (25,75-26,61) мкм, во 2-й – 17,85 (15,5-18,75) мкм и в 3-й – 13,7 (11,66-14,79) мкм. В 1-й группе толщина септ была статистически выше, чем во 2-й и в 3-й группах ($p=0,0049$). Статистическая разница в толщине септ также отмечалась во 2-й и 3-й группах ($p=0,047$).

Дистрофические изменения гепатоцитов

в 1-й группе были выраженными в 1-м случае и умеренно выраженными в 4-х случаях; во 2-й группе были слабо выраженными во всех случаях; и, наконец, в 3-й группе дистрофические изменения были слабо выраженными в 2-х случаях и отсутствовали в 3-х случаях. При сравнении 1-й группы со 2-й и 3-й группами отмечалась статистически значимая разница ($p=0,0046$), однако при сравнении 2-й и 3-й групп данной разницы выявить не удалось ($p=0,114$).

В 1-й группе медиана количества двухъядерных клеток в поле зрения составила 12,5 (11,5-12,9), во 2-й группе – 10,2 (9,8-10,8) и в 3-й группе – 9,3 (9,2-9,4). В 1-й группе количество двухъядерных клеток было статистически выше, чем во 2-й и в 3-й группах ($p=0,0031$). Выявлена также статистическая разница в количестве двухъядерных клеток во 2-й и 3-й ($p=0,028$).

Динамика толщины соединительнотканых септ у крыс, которым проводили только клеточную терапию (группа 2) представлена на рисунке 5.

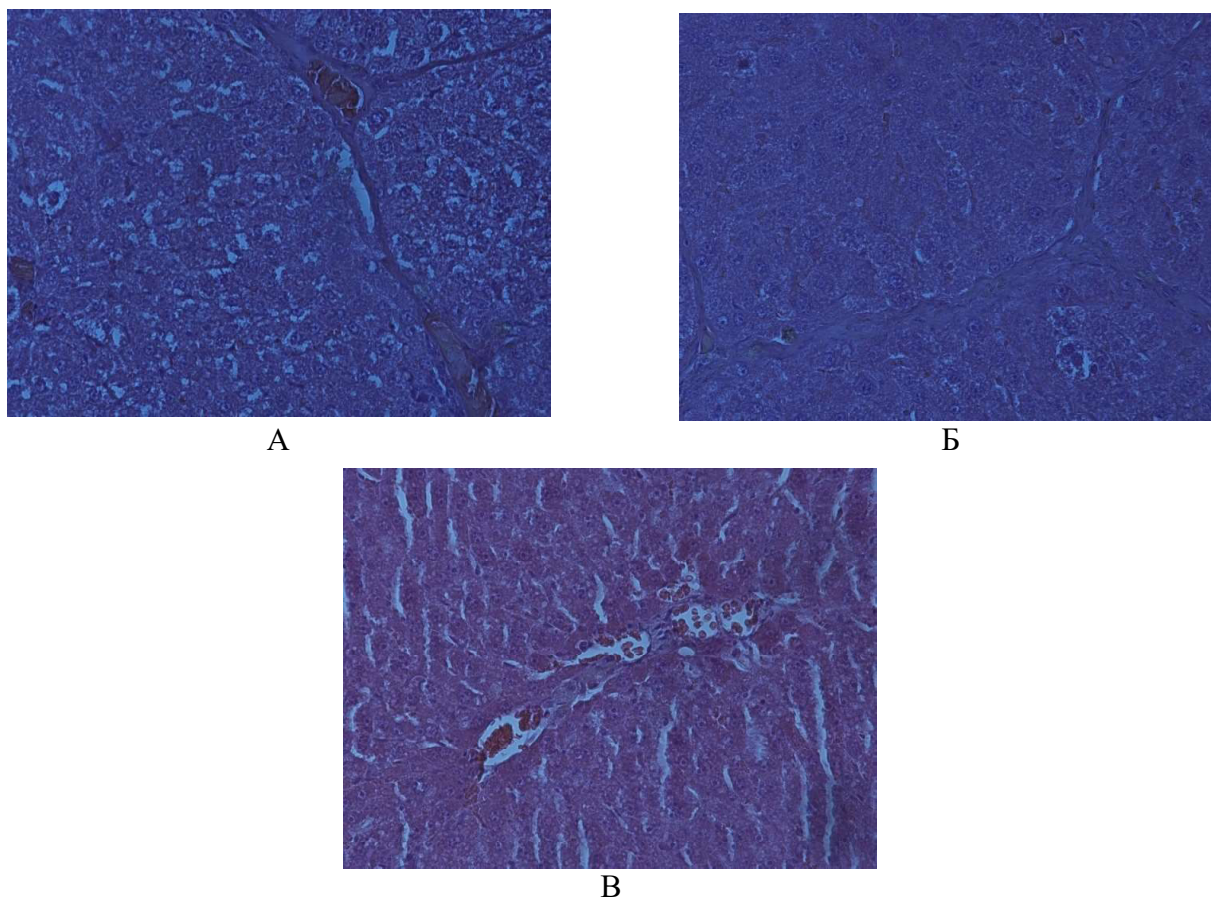


Рисунок 4 – Патоморфологическая картина печени крыс через 3 месяца после введения МСК:
А – группа 1. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение $\times 100$; Б – группа 2. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение $\times 100$; В – группа 3. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение $\times 100$.

Динамика изменений аналогичного показателя у крыс, получавших курс озонотерапии до введения МСК (группа 3) представлена на рисунке 6.

Обсуждение

По окончании моделирования во всех группах на данном сроке определялась схожая патогистологическая картина цирроза печени. При анализе морфометрических показателей образцов печени крыс разных групп не было выявлено статистических различий в толщине соединительнотканых сефт ($p = 0,7843$), количестве двухъядерных клеток и степени выраженности дистрофических изменений в гепатоцитах ($p = 0,9825$). Это говорит об одинаковой степени выраженности экспериментального цирроза печени у всех животных.

Через 1 месяц после трансплантации МСК выявлено улучшение гистологической картины пораженной печени у крыс группы 2 и группы 3

по сравнению с исходными показателями, а также по сравнению с контрольной группой (группа 1), что проявлялось в статистически значимом уменьшении толщины соединительнотканых сефт ($p = 0,0041$), количества двухъядерных клеток ($p = 0,045$) и степени выраженности дистрофических изменений в гепатоцитах ($p = 0,038$).

Через 3 месяца после трансплантации МСК происходит дальнейшее статистически значимое улучшение патогистологической картины пораженной печени у крыс группы 2 и группы 3 по сравнению с исходными (окончание моделирования) и промежуточными (1 месяц) показателями, а также аналогичными показателями в группе 1 ($p = 0,0049$).

Необходимо отметить, что у крыс, получивших курс озонотерапии перед трансплантацией аутологичных МСК (группа 3), морфометрические показатели лучше, чем у крыс, которым проводилась только клеточная терапия (группа 2), что проявляется в статистически значимом снижении толщины соединительнотканых сефт

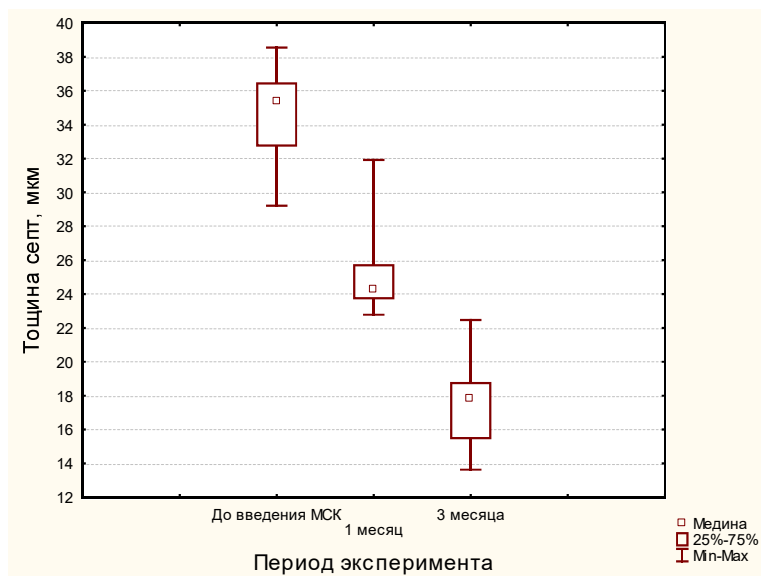


Рисунок 5 – Характеристика толщины соединительнотканых септ в образцах печени крыс группы 2 на протяжении эксперимента.

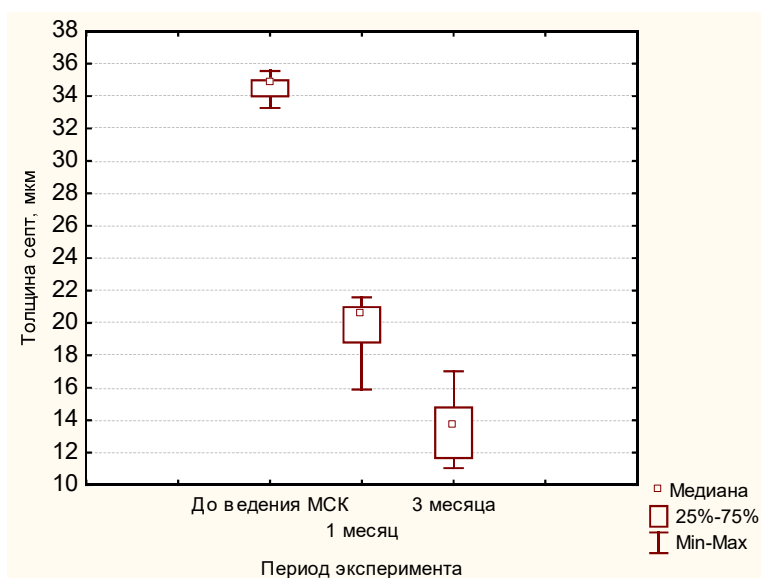


Рисунок 6 – Характеристика толщины соединительнотканых септ в образцах печени крыс группы 3 на протяжении эксперимента.

через 1 месяц ($p=0,009$) и 3 месяца ($p=0,047$) после введения МСК, а также снижении количества двухъядерных клеток через 3 месяца после клеточной трансплантации ($p=0,028$). Это говорит о том, что комбинация клеточной терапии и озонотерапии дает лучшие результаты в коррекции экспериментального цирроза печени. Такие результаты в группе 3 можно объяснить положительным влиянием озонотерапии на прооксидантный и антиоксидантный дисбаланс, который наблюдается при циррозе печени [11].

Некоторое улучшение гистологической картины в контрольной группе крыс через 3 месяца после прекращения токсического воздействия по сравнению с исходными показателями, например истончение соединительнотканых септ ($p=0,009$), можно объяснить естественным патоморфозом заболевания на фоне высокой регенераторной способности печени крыс. Однако в целом сохранение картины выраженного фиброза печени с нарушенной гистоархитектоникой говорит об эффективности предложенной экспериментальной модели.

Заключение

Трансплантация аутологичных МСК в качестве монотерапии, а также в комбинации с курсом озонотерапии приводит к статистически значимому улучшению гистологической картины при экспериментальном циррозе печени. Улучшение морфометрических показателей пораженной печени выявляется как через 1 месяц, так и через 3 месяца после трансплантации МСК.

У крыс, получивших курс озонотерапии перед трансплантацией МСК, морфометрические показатели через 1 и 3 месяца после клеточной трансплантации статистически лучше, чем у крыс, которым проводилась только клеточная терапия. Таким образом, курс озонотерапии улучшает результаты клеточной терапии экспериментального цирроза печени.

Литература

1. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study / S. Scaglione [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2015 Sep. – Vol. 49, N 8. – P. 690–696.
2. Tsochatzis, E. A. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis / E. A. Tsochatzis, J. Bosch, A. K. Burroughs // Hepatology. – 2012 Nov. – Vol. 56, N 5. – P. 983–992.
3. Перспективы клеточной трансплантации при циррозе

References

1. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. J Clin Gastroenterol. 2015 Sep;49(8):690-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000208
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. Hepatology. 2012 Nov;56(5):1983-92. doi: 10.1002/hep.25915
3. Skuratov AG, Lyzikov AN, Voropaev EV, Bereshchenko VV, Petrenov DR, Osipov BB. The prospects of cell transplantation in liver cirrhosis. V: Aktual'nye voprosy khirurgii: materialy XV s'ezda khirurgov Resp Belarus' (Brest 16-17 okt 2014 g). Brest, RB: Al'ternativa; 2014. P. 74. (In Russ.)
4. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. J Hepatol. 2001 Aug;35(2):297-306.
5. Yankovaya TV, Afanasenkova TE. Assessment of biophysical paramento in patients with chronic liver diseases in the outpatient observation. Vestn SGMA. 2014;(3):69-72. (In Russ.)
6. Cho KA, Ju SY, Cho SJ, Jung YJ, Woo SY, Seoh JY, et al. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other

- печени / А. Г. Скуратов [и др.] // Актуальные вопросы хирургии : материалы XV съезда хирургов Респ. Беларусь, (Брест, 16–17 окт. 2014 г.). – Брест : Альтернатива, 2014. – С. 74.
4. Parola M. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis / M. Parola, G. Robino // J. Hepatol. – 2001 Aug. – Vol. 35, N 2. – P. 297–306.
5. Янковая, Т. В. Оценка биофизических параметров у больных с хроническими заболеваниями печени в условиях амбулаторного наблюдения / Т. В. Янковая, Т. Е. Афанасенкова // Вестн. СГМА. – 2014. – № 3. – С. 69–72.
6. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow / K. A. Cho [et al.] // Cell. Biol. Int. – 2009 Jul. – Vol. 33, N 7. – P. 772–777.
7. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P. A. Zuk [et al.] // Mol. Biol. Cell. – 2002 Dec. – Vol. 13, N 12. – P. 4279–4295.
8. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 383 с.
9. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток при циррозе печени в эксперименте [Электронный ресурс] / Б. Б. Осипов [и др.] // Современные технологии в хирургической практике : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф., [28 апр. 2017 г., г. Гродно]. – Гродно, 2017. – С. 154–157. – 1 эл. опт. диск.
10. Клеточная терапия экспериментального цирроза печени у кроликов / А. Н. Лызики [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 1. – С. 57–62.
11. Супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени / И. А. Булатова [и др.] // Фундам. исслед. – 2014. – № 7, ч. 3. – С. 455–459.

Поступила 04.01.2018 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

- subpopulations of the bone marrow. Cell Biol Int. 2009 Jul;33(7):772-7. doi: 10.1016/j.cellbi.2009.04.023
7. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell. 2002 Dec;13(12):4279-95. doi: 10.1091/mbc.E02-02-0105
8. Avtandilov GG. Medical morphometry. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 383 p. (In Russ.)
9. Osipov BB, Lyzikov AN, Skuratov AG, Petrenov DR, Prizentsov AA. Transplantation of mesenchymal stem cells in liver cirrhosis in the experiment [Elektronnyi resurs]. V: Sovremennye tekhnologii v khirurgicheskoi praktike: sb materialov Resp nauch-prakt konf [28 apr 2017 g g Grodno]. Grodno, RB; 2017. R. 154-7. 1 el opt disk. (In Russ.)
10. Lyzikov AN, Osipov BB, Skuratov AG, Petrenov DR, Prizentsov AA. Cell therapy of experimental liver cirrhosis in rabbits. Problemy Zdorov'ia Ekologii. 2017;(1):57-62. (In Russ.)
11. Bulatova IA, Shchekotova AP, Suzdal'tseva KN, Shchekotov VV, Ulitina PV, Zhizhilev EV. Superoxide dismutase and glutathionereductase in chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. Fundam Issled. 2014;(7 ch 3):455-9. (In Russ.)

Submitted 04.01.2018

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Осипов Б.Б. – ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Гомельский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Osipov B.B. – lecturer of the Chair of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: b_osipov_jr@mail.ru – Осипов Борис Борисович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246000, Gomel, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery. E-mail: b_osipov_jr@mail.ru – Boris B. Osipov.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИТНО-АРМИРОВАННЫХ КУЛЬТЕВЫХ ШТИФТОВЫХ ВКЛАДOK ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ

ФИСЮНОВ А.Д.¹, РУБНИКОВИЧ С.П.²

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

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 91-99.

COMPOSITE-REINFORCED STUMP POSTS APPLICATION FOR HARD DENTAL TISSUES DEFECTS RESTORATION

FISJUNOV A.D.¹, RUBNIKOVICH S.P.²

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

²Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(1):91-99.

Резюме.

Совершенствование методов восстановления разрушенных патологическим процессом твердых тканей депульпированных зубов является актуальной задачей современной стоматологии.

Цель работы – изучить эффективность лечения пациентов с отсутствием коронки зуба с применением композитно-армированных культевых штифтовых вкладок.

Материал и методы. Нами разработана и предложена к практическому применению композитно-армированная культевая штифтовая вкладка (КАКШВ), изготавливаемая с использованием основного и дополнительных стекловолоконных штифтов (СВШ), усиливающих ретенцию культевой части, рационально распределяющих нагрузку и упрочняющих полученную систему.

Для клинического сравнения эффективности предлагаемой штифтовой конструкции, композитной вкладки (КВ), армированной одним СВШ и литой культевой штифтовой вкладки (ЛКШВ) из кобальто-хромового сплава, проведено наблюдение за состоянием сравниваемых штифтовых конструкций в течение четырех лет.

Результаты. В статье представлены результаты клинического наблюдения за 143 пациентами с полными дефектами коронковой части зуба, которым было изготовлено 190 штифтовых конструкций, в том числе 69 вкладок (36,32%) по предложенной методике.

Применение композитно-армированной культевой штифтовой вкладки у пациентов с полными дефектами коронковой части зуба позволило в 97,1% случаев в отдаленные сроки избежать осложнений ортопедического лечения, в то время как при известных методах лечения осложнения отсутствовали в 80 и 81,97% случаев.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности лечения пациентов с применением КАКШВ. Использование предложенной штифтовой конструкции позволило исключить у пациентов такие значимые осложнения, как перелом культевой штифтовой вкладки, перелом корня зуба, расцементировка ортопедической конструкции.

Ключевые слова: дефекты твердых тканей зубов, штифтовая конструкция, композитно-армированная культевая штифтовая вкладка.

Abstract.

The development of restoration methods of devitalized teeth, destructed due to pathological processes, is a highly topical problem of modern dentistry.

Objectives. To study the efficacy of treating patients with fallen out crowns by means of composite-reinforced stump posts.

Material and methods. We have developed a composite-reinforced post and core (CRPC) construction using primary and supplementary fiber-optic pins (FOP), which enhance stump retention, distribute the load properly and thus strengthen the system itself, and have offered it for practical application.

In order to compare and assess the effectiveness of the suggested post and core construction, a composite inlay (CI), reinforced with a single FOP, and a cast post and core (CPC), made of cobalt-chromium alloy, we have been examining and studying the condition and changes of the constructions compared for four years.

Results. The article presents the results of clinical examination of 143 patients having complete crown defects for whom 190 post and core constructions have been made, including 69 inlays (36,32%) manufactured according to the suggested technique. The data received evidence high clinical efficacy of treatment provided for patients with complete loss of crowns using CRPCs. The application of the suggested post construction eliminates such significant complications as post and core or root fracture, decementation of dental protheses.

The application of the above-mentioned composite-reinforced post and core constructions in treatment of patients with complete loss of crowns allowed to achieve satisfactory prosthodontic treatment results and to avoid complications within the remote period of time in 97,1% of cases, while upon the usage of the known treatment methods the complications were absent only in 80 and 81,97% of all cases.

Key words: *hard dental tissues defects, post and core construction, composite-reinforced stump post.*

Наиболее ранней и распространенной формой поражения зубочелюстной системы являются дефекты твердых тканей зубов различного происхождения. Несвоевременное лечение зубов с разрушенной коронкой влечет за собой развитие морфологических изменений в структуре зубных рядов, приводящих к функциональной дезорганизации [1, 2].

Особо актуальна проблема восстановления нарушенного морфофункционального единства зубных рядов при полном дефекте коронковой части зуба. Утрата коронки приводит к возникновению неравномерного распределения жевательного давления и, в свою очередь, изменяет функцию жевания, ведет к дальнейшему разрушению зубочелюстной системы. Сохранение корней зубов, пригодных для протезирования, предупреждает образование дефектов и деформаций зубных рядов, атрофию альвеолярных отростков [1, 2].

Правильный выбор метода восстановления и процесс его осуществления особенно важны, так как из исследований следует, что главной причиной утраты зубов после проведенного эндодонтического лечения является их некачественное восстановление. Следовательно, совершенствование методов восстановления разрушенных патологическим процессом твердых тканей депульпированных зубов является актуальной задачей современной стоматологии [3].

Для качественной реставрации разрушенной коронки девитального зуба необходимо выполнение следующих условий:

1) поддержание апикального и коронарного герметизма корневого канала.

В случае некачественного замещения утраченных тканей зуба существует высокий риск утраты герметизма, что приводит к микроподтеканию, проникновению бактерий и повторному инфицированию системы корневых каналов [1-4];

2) защита и сохранение оставшихся твердых тканей зуба.

Многочисленные исследования и клинические наблюдения показали, что прочность сохранившихся структур зуба напрямую зависит от объема оставшегося дентина, а устойчивость к фактурам увеличивается с увеличением толщины дентина. В ситуации, когда имеющихся твердых тканей недостаточно для надежной фиксации надстройки с целью увеличения площади адгезии и обеспечения дополнительной ретенции может быть использован внутриканальный штифт [1, 2, 5-7];

3) рациональное распределение напряжений, вызванных функциональной нагрузкой (снижение риска перелома).

При восстановлении анатомической и функциональной целостности зуб становится объектом, состоящим из разнородных материалов. Неоднородность таких материалов, как дентин, фиксирующий и конструкционный материал создает повышенную нагрузку на сохранные твердые ткани. При этом известно, что способность противостоять деформирующей нагрузке выше у объектов с монолитной структурой. Следовательно, для получения гармоничного комплекса «твердые ткани зуба – культевая штифтовая вкладка – искусственная коронка» необходимо использовать материалы, обладающие

совместимыми биомеханическими характеристиками, прежде всего, модулем эластичности, максимально приближенным к дентину. Создание условий однородности материалов посредством прочной связи их стыковых поверхностей снижает риск нарушения адгезии фиксирующего материала и травмирующего разрушения зуба в процессе эксплуатации [5-11].

Так как модуль эластичности волоконных штифтов варьирует в зависимости от приложенной нагрузки, но практически всегда схож с модулем эластичности дентина, стекловолоконные штифты улучшают устойчивость к нагрузкам депульпированных зубов и успешно уменьшают вероятность перелома корня зуба. Также стекловолокно обладает способностью к адгезивному соединению с дентином и композитом, что позволяет равномерно перераспределить напряжение в твердых тканях зуба при воздействии жевательных нагрузок [1, 2, 4].

Кроме известных преимуществ, у композитных культевых штифтовых вкладок с армирующим элементом в виде одиночного в пределах корневого канала стекловолоконных штифтов (СВШ) есть ряд недостатков.

Актуальна проблема восстановления коронковой части зубов с широкими корневыми каналами и корневыми каналами эллиптической формы с выраженной конусностью. Широкое устье, заполненное толстым слоем композита, не обладает значительной сопротивляемостью нагрузкам. Подобные клинические ситуации могут быть вызваны обширным кариозным дефектом, агрессивной обработкой канала, извлечением ранее установленных штифтовых конструкций, наблюдаться у пациентов молодого возраста и т.д., что приводит к значительному зазору между СВШ и стенками корня. Существенный объем композиционного материала, окружающего волоконный штифт, обуславливает недостаточную прочность штифтовой конструкции [1, 4, 5, 12].

Кроме того, усадка композитных фиксирующих цемента в зоне воронки может привести к снижению адгезионной прочности штифтовой конструкции и увеличить риск расцементирования [1, 4].

Штифтовые конструкции на основе диоксида циркония и кобальто-хромового сплава в отличие от композитной вкладки (КВ) обладают механической прочностью, однако за счет высокого модуля упругости и неравномерного распределения напряжений могут способствовать пере-

лому корня. Описанное осложнение объясняется типичным для жестких конструкций характером распределения напряжений, заключающимся в концентрации максимальных нагрузок преимущественно на вершине штифта [1, 6, 7, 9-14].

Опыт применения штифтов показал, что одним из перспективных направлений является совершенствование названных штифтовых конструкций ввиду описанных недостатков.

Цель работы – оценить эффективность лечения пациентов с полным дефектом коронковой части зуба с применением предложенной композитно-армированной культевой штифтовой вкладки

Материал и методы

Нами разработана и предложена к практическому применению композитно-армированной культевой штифтовой вкладки (КАКШВ), для изготовления которой используются основной и дополнительные стекловолоконные штифты, усиливающие ретенцию культевой части, рационально распределяющие нагрузку и упрочняющие полученную систему (рис. 1) [14, 15].

Штифтовая культевая вкладка выполнена в виде основного стекловолоконного штифта 1, который имеет форму усеченного конуса. При этом посредством композитного материала к основному штифту 1 в зависимости от формы распломбированного канала 5 разрушенного корня 4 зуба прикреплены дополнительные стекловолоконные штифты 2. Высота и форма сечения основного 1 и дополнительных штифтов 2 могут совпадать или быть различными, в зависимости от формы канала 5 корня 4 зуба. Формирование культы 6 производится из того же композитного материала, который использовали для формирования штифтовой части вкладки.

КАКШВ может быть изготовлена как лабораторным способом на гипсовой модели, так и клиническим способом в полости рта в виде цельной конструкции, вводимой в корень зуба, состоящей из композитной корневой части, композитной коронковой части и стандартных волоконных штифтов.

Лабораторный способ изготовления композитно-армированной культевой штифтовой вкладки:

1. Предварительно получали рентгенограмму подлежащего протезированию зуба, затем производили распломбировку канала 5 корня

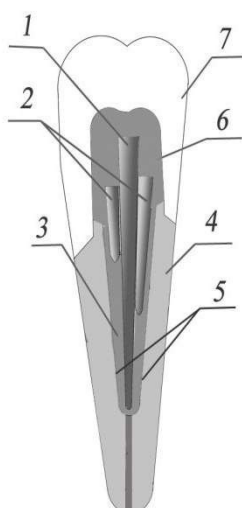


Рисунок 1 – Схема композитно-армированной культевой штифтовой вкладки: 1 – основной стекловолоконный штифт; 2 – дополнительные стекловолоконные штифты; 3 – композитный материал для фиксации вкладки; 4 – корень зуба; 5 – канал корня зуба; 6 – культя; 7 – восстановительная коронка.

4 зуба на необходимую глубину согласно рентгеновскому снимку и в соответствии со стандартной методикой подготовки корневых каналов под штифтовые конструкции.

2. Получали двухслойный одноэтапный оттиск из силиконового материала.

3. Изготавливали гипсовую модель.

4. На гипсовой модели проводили припасовку основного и дополнительных стекловолоконных штифтов 1 и 2. Изолировали протезное ложе.

5. На обезжиренные спиртом штифты 1 и 2 наносили слой керамического силана на 60 секунд. Силан тщательно высушивали слабой струей воздуха, избегая разбрызгивания.

6. На гипсовой модели в корневой канал вводили основной стекловолоконный штифт 1, дополнительные штифты 2, которые объединяли порцией текучего композита и полимеризовали. На извлеченные штифты наносили светоотверждаемый композиционный материал, полученный комплекс адаптировали в подготовленном ложе и полимеризовали.

7. Последовательно добавляя порции композиционного материала формировали культевую часть вкладки 6. Полимеризовали полученную штифтовую конструкцию в течение 60 секунд.

8. Проводили механическую и пескоструйную обработку вкладки.

9. Готовую штифтовую культевую вкладку припасовывали в полости рта, затем, после адгезивной подготовки корневого канала 5 зуба, фиксировали необходимым количеством композиционного цемента двойного отверждения.

Для клинического сравнения эффективности предлагаемой штифтовой конструкции, КВ и литой культевой штифтовой вкладки (ЛКШВ) проведено наблюдение за состоянием сравниваемых штифтовых конструкций в течение четырех лет.

143 пациентам в возрасте 20-75 лет (из них 89 женщин (62,24%) и 54 мужчины (37,76%)) было изготовлено 190 штифтовых конструкций, в том числе 69 (36,32%) КАКШВ, 60 (31,58%) КВ и 61 (32,1%) ЛКШВ.

Предметом исследования явились зубы с полными дефектами коронковой части (ИРОПЗ = 0,8 и более); ЛКШВ из кобальто-хромового сплава, изготавливаемые методом литья по индивидуальным восковым репродукциям (лабораторный способ изготовления); КВ, армированные одним стекловолоконным штифтом и КАКШВ с двумя и более армирующими штифтами, изготавливаемые лабораторным способом на гипсовой модели.

Показанием для применения штифтовых конструкций явилось отсутствие коронковой части зуба, обусловленное инфекционно-деструктивными и травматическими процессами, без признаков необратимых острых и хронических патологических изменений в тканях периодонта.

Пациенты были распределены в три группы, отличающиеся видом используемой для восстановления культевой части зуба штифтовой конструкции и были сопоставимы по основным параметрам (Mann –Whitney U Test, $p > 0,05$). Распределение пациентов по полу, возрасту, типу и характеристикам используемых штифтовых конструкций представлено в таблице 1.

В первую группу было включено 52 пациента, протезирование которых осуществлялось с использованием КАКШВ (из них 31 женщина (59,62%) и 21 мужчина (40,38%) в возрасте от 25 до 65 лет).

Вторая и третья группы состояли из 44 пациентов (28 женщин (63,64%) и 16 мужчин (36,36%) в возрасте от 20 до 71 года) и 47 пациентов (30 женщин (63,83%) и 17 мужчин (36,17%) в возрасте от 24 до 75 лет) соответственно. Пациентам второй группы проводили ортопедическое

Таблица 1 – Характеристика сравниваемых групп пациентов

№	Группа сравнения	I (КАКШВ)	II (КВ)	III (ЛКШВ)	Всего
1	Количество пациентов	52	44	47	143
2	Половая принадлежность (мужчины/женщины)	21/31	16/28	17/30	54/89
3	Средний возраст	45,31 ± 11,19	43,18 ± 14,34	44 ± 13,07	44,22 ± 12,78
4	Количество изготовленных штифтовых конструкций	69	60	61	190
5	Характеристика штифтовых конструкций: 1) функциональная принадлежность зуба (резцы/клыки/премоляры/моляры); 2) назначение (одиночная коронка/опора в составе мостовидного протеза); 3) количество заполненных штифтами корневых каналов (один/два/три); 4) количество СВШ в пределах одного корневого канала (два/три).	34/8/19/8 36/33 60/7/2 63/6	32/6/16/6 41/19 47/10/3 -	29/4/17/11 33/28 44/11/6 -	95/18/52/25 110/80 151/28/11 -

лечение с применением КВ. Для восстановления культевой части зуба у пациентов третьей группы использовалась ЛКШВ.

Фиксация литых культевых штифтовых вкладок осуществлялась на стеклоиономерный цемент Fuji I (GC), композитных вкладок – на композитный цемент двойного отверждения RelyX™ U200 (3M ESPE). Протезирование пациентов всех трех групп завершалось изготовлением металлокерамических коронок и мостовидных протезов.

Критерии включения пациентов в исследуемые группы отражены в таблице 2.

Для оценки эффективности проводимого лечения регистрировали следующие осложнения: расцементировка коронки, расцементировка вкладки, перелом культевой штифтовой вкладки, трещина или перелом корня зуба, кариес корня, заболевания периодонта (гингивит, периодонтит, рецессия десны), нарушение облицовки металлокерамических коронок (трещины, сколы), возникновение осложнений, связанных с проведенным эндодонтическим лечением.

Частота выявления перечисленных осложнений, в том числе сочетанных, выражалась в процентах относительно количества той или

другой конструкции штифтовой конструкции за каждый год контроля и в среднем за четыре года.

Полученные цифровые данные обрабатывали с применением пакета статистических программ «Statistica 10.0».

Оценку достоверности различий результатов лечения в исследуемой и группах сравнения проводили с использованием методов непараметрической статистики. С применением таблиц сопряженности 2x2 были рассчитаны критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса (Yates corrected Chi-square), а также точный критерий Фишера (Fisher exact p, one-tailed). Поправка Йейтса применяется при анализе четырехпольных таблиц в том случае, если значения хотя бы в одной ячейке меньше 10 и позволяет уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет. Различия между исследуемыми группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения пациентов 1 группы с использованием композитно-армированных культевых штифтовых вкладок.

До лечения у пациентов первой группы на-

Таблица 2 – Критерии включения пациентов в исследуемые группы

№	Критерий	Включение	Исключение
1	Степень разрушения корня относительно уровня десны	На уровне десны и выше	Ниже уровня десны
2	Выраженность дефекта твердых тканей	ИРОПЗ = 0,8 и более	ИРОПЗ менее 0,8
3	Используемый метод obturации корневого канала	Методы, разрешенные клиническими протоколами МЗ РБ	Резорцин-формалиновый метод пломбирования корневых каналов
4	Состояние периапикальных тканей	Отсутствие выраженных периапикальных изменений	Зубы с острым или хроническим воспалением в периапикальных тканях (гранулема, кистогранулема, киста и пр.). Зубы после резекции верхушки корня.
5	Степень подвижности зуба	Отсутствие подвижности	Подвижность зуба 2-й и более степени
6	Дефекты зубных рядов	Отсутствие дефектов зубных рядов либо восстановление целостности зубного ряда посредством несъемных и съемных ортопедических конструкций в процессе лечения	Нарушение непрерывности зубного ряда. Клиническая и рентгенологическая картина функциональной перегрузки отдельных (групп) зубов

блюдали полные дефекты коронковой части 69 зубов. В течение срока наблюдения в 97,1% случаев осложнения зафиксированы не были. Пациенты не предъявляли жалоб, а клинические и объективные данные находились в пределах нормы. Целостность изготовленных ортопедических конструкций нарушена не была.

Зафиксировано 2 случая рецессии десны с визуализацией части штифтовой конструкции на 2 и 3 годах наблюдения. Это осложнение не оказало существенного влияния на эстетический результат протезирования ввиду отсутствия значимого цветового дисбаланса.

Результаты лечения пациентов 2 группы с использованием стандартной конструкции композитной культевой штифтовой вкладки.

До лечения у пациентов второй группы наблюдали отсутствие коронковой части 60 зубов. В течение срока наблюдения зафиксировано 12 осложнений, что составило 20% от общего количества изготовленных в группе штифтовых конструкций.

Определили 3 случая расцементирования комплекса «штифтовая конструкция – искусственная коронка» (зафиксировано 1 осложнение на втором и 2 осложнения на четвертом году наблюдения).

5 случаев перелома композитной культевой штифтовой вкладки: 1 случай – во время припасовки искусственной коронки (скол части композитной культи без повреждения СВШ); 1 случай – на 3 году наблюдения с нарушением целостности СВШ; 3 случая отлома части композиционного материала культи зуба с обнажением СВШ без разрушения последнего (1 осложнение на 3 году и 2 осложнения на 4 году наблюдения).

Зафиксирован 1 случай перелома корня зуба с разрушением КВ на 4 году наблюдения.

3 случая рецессии десны с визуализацией штифтовой конструкции – на 1, 2 и 3 годах наблюдения.

Результаты лечения пациентов 3 группы с использованием литой культевой штифтовой вкладки.

До лечения у пациентов третьей группы наблюдали отсутствие коронковой части 61 зуба. В течение срока наблюдения зафиксировано 11 осложнений, что составило 18,03% от общего количества изготовленных в группе штифтовых конструкций.

За период наблюдения зафиксировано 5 переломов корня зуба:

2 случая на первом, 2 случая на третьем и 1 случай на 4 году наблюдения;

2 расцементировки комплекса «штифтовая конструкция – искусственная коронка» на 2 году наблюдения (в составе мостовидного протеза);

3 случая рецессии десны с визуализацией темного контура по краю искусственной коронки, представленного металлической конструкцией вкладки – на втором, третьем и четвертом годах наблюдения;

1 случай обострения хронического апикального периодонтита – на первом году наблюдения. Результаты клинического наблюдения представлены в таблице 3.

Анализируя таблицу 3, можно констатировать, что применение предложенной конструкции КАКШВ позволило исключить у пациентов такие значимые осложнения, как перелом культевой штифтовой вкладки и корня зуба. Также результаты четырехлетнего клинического наблюдения показали, что в первой группе не было выявлено ни одного случая обострения хронического апикального периодонтита и расцементировки ортопедической конструкции.

Количество случаев рецессии десны было в 1,7 раза меньше, чем в группах сравнения, причем данное осложнение не оказало существенно-го влияния на эстетический результат протезирования в исследуемой группе ввиду отсутствия значимого цветового дисбаланса.

Использование предложенной конструкции композитно-армированной культевой штифтовой вкладки у пациентов с полными дефектами коронковой части зуба позволило в 97,1% случаев в отдаленные сроки избежать осложнений ортопедического лечения, в то время как при известных

методах лечения осложнения отсутствовали в 80 и 81,97% случаев.

Заключение

1. Использование предложенной конструкции композитно-армированной культевой штифтовой вкладки у пациентов с полным отсутствием коронки зуба позволяет в 97,1% случаев в отдаленные сроки избежать осложнений ортопедического лечения, в то время как при известных методах лечения осложнения отсутствовали в 80 и 81,97% случаев.

2. Наблюдение за группой пациентов с полным отсутствием коронки зуба, протезируемых с использованием предложенной штифтовой конструкции, показало высокую эффективность ортопедического лечения, заключающуюся в отсутствии таких значимых осложнений, как расцементировка ортопедической конструкции, перелом культевой штифтовой вкладки, перелом корня зуба.

Литература

1. Żarow, M. EndoProtetyka : przewodnik dla praktyki / M. Żarow. – Warszawa : Kwintesencja, 2013. – 324 p.
2. Рубникович, С. П. Восстановление дефектов твердых тканей зубов с применением штифтовых конструкций / С. П. Рубникович, А. Д. Фисюнов // Стоматолог. Минск. – 2016. – Т. 3, № 22. – С. 51–57.
3. Rey, H. A. Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root filling and the coronal restoration / H. A. Rey, M. Trope // Int. Endod. J. – 1995 Jan. – Vol. 28, N 1. – P. 12–18.
4. Ferrari, M. Fiber Posts: Characteristics and Clinical

Таблица 3 – Результаты исследований

Группа сравнения / осложнение	I (КАКШВ)	II (КВ)	III (ЛКШВ)
Количество штифтовых конструкций	69	60	61
Расцементировка «штифтовая конструкция + искус- ственная коронка»	0	3 (5%)	2 (3,28%)
Перелом (отлом части) вкладки	0	5 (8,33%)*	0
Перелом корня	0	1 (1,67%)	5 (8,2%)**
Обострение хронического апикаль- ного периодонтита	0	0	1 (1,64%)
Рецессия десны	2 (2,9%)	3 (5%)	3 (4,92%)
Всего осложнений	2 (2,9%)	12 (20%***	11 (18,03%****

Примечание: * – Fisher по сравнению с КАКШВ, $p=0,0198$, Yates $p=0,0468$; ** – Fisher=0,0208, Yates=0,0490; *** – Fisher=0,0019, Yates=0,0046; **** – Fisher=0,0042, Yates=0,01.

- Applications / M. Ferrari, R. Scotti. – Milano, 2004.
5. Becciani, R. La biomeccanica del dente trattato endodonticamente. Implicazioni cliniche / R. Becciani, A. Castelucci // Dental Cadmos. – 2002. – Vol. 1. – P. 15–35.
 6. Фомин, Н. А. Анализ напряженно-деформационного состояния корня зуба, восстановленного литой культевой штифтовой вкладкой методом цифровой спекл-фотографии / Н. А. Фомин, С. П. Рубникович, Н. Б. Базылев // Современ. стоматология. – 2001. – № 3. – С. 50–52.
 7. Effect of different all-ceramic crown system on fracture resistance and failure pattern of endodontically treated maxillary premolars restored with and without glass fiber posts / Z. Salameh [et al.] // J. Endod. – 2007 Jul. – Vol. 33, N 7. – P. 848–851.
 8. Рубникович, С. П. Лазерно-оптическая диагностика болезней пародонта и обоснование методов их лечения / С. П. Рубникович // Стоматолог. Минск. – 2012. – № 1. – С. 15–19.
 9. Fatigue resistance and structural characteristics of fiber posts: three-point bending test and SEM evaluation / S. Grandini [et al.] // Dent Mater. – 2005. – Vol. 21, N 2. – P. 75–82.
 10. Laser monitor for soft and hard biotissue analysis using dynamic speckle photography / N. Bazulev [et al.] // Laser Physics. – 2003. – Vol. 13, N 5. – P. 1–10.
 11. Лазерные спекл-технологии в стоматологии. Диагностика напряжений и деформаций твердых биотканей, ортодонтических и ортопедических конструкций / Ю. Л. Денисова [др.] // Инженер.-физ. журн. – 2013. – Т. 86, № 4. – С. 882–893.
 12. Fracture resistance and deflection of pulpless anterior teeth restored with composite or porcelain veneers / C. D'Arcangelo [et al.] // J. Endod. – 2010 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 153–156.
 13. Рубникович, С. П. Протезирование зубов со сниженной высотой коронковой части / С. П. Рубникович // Современ. стоматология. – 2002. – № 1. – С. 37–39.
 14. Рубникович, С. П. Биомеханический анализ трехмерной математической модели композитно-армированной культевой штифтовой вкладки / С. П. Рубникович, А. Д. Фисюнов, Я. И. Шукевич // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 97–103.
 15. Рубникович, С. П. Восстановление коронки зуба с применением композитно-армированной штифтовой культевой вкладки / С. П. Рубникович, А. Д. Фисюнов // Медэлектроника – 2015. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сб. науч. ст. IX Междунар. науч.-техн. конф., (Минск, 4–5 дек. 2015 г.). – Минск : БГУИР, 2015. – С. 108–109.

Поступила 04.01.2018 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Żarow M. EndoProtetyka : przewodnik dla praktyki. Warszawa: Kwintesencja; 2013. 324 p.
2. Rubnikovich SP, Fisyunov AD. The reconstruction of defects of hard tissues of teeth with the use of pin structures. Stomatolog Minsk. 2016; (22):51-7. (In Russ.)
3. Rey HA, Trope M. Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root filling and the coronal restoration. Int Endod J. 1995 Jan;28(1):12-8.
4. Ferrari, M. Fiber Posts: Characteristics and Clinical Applications / M. Ferrari, R. Scotti. – Milano, 2004.
5. Becciani, R. La biomeccanica del dente trattato endodonticamente. Implicazioni cliniche / R. Becciani, A. Castelucci // Dental Cadmos. – 2002. – Vol. 1. – P. 15–35.
6. Fomin NA, Rubnikovich SP, Bazylev NB. Analysis of the stress-strain state of the tooth root, restored cast stump pin tab, with the method of digital speckle photography. Sovremen Stomatologii. 2001;(3):50-2. (In Russ.)
7. Salameh Z, Sorrentino R, Ounsi HF, Goracci C, Tashkandi E, Tay FR, et al. Effect of different all-ceramic crown system on fracture resistance and failure pattern of endodontically treated maxillary premolars restored with and without glass fiber posts. J Endod. 2007 Jul;33(7):848-51. doi: 10.1016/j.joen.2007.01.017
8. Rubnikovich SP. Laser-optical diagnostics of diseases of the periodontium and justification of methods of their treatment. Stomatolog Minsk. 2012;(1):15-9. (In Russ.)
9. Grandini S, Goracci C, Monticelli F, Tay FR, Ferrari M. Fatigue resistance and structural characteristics of fiber posts: three-point bending test and SEM evaluation. Dent Mater. 2005;21(2):75-82.
10. Bazulev N, Fomin N, Fuentes C, Hirano T, Lavinskaja E, Martemianov S, et al. Laser monitor for soft and hard biotissue analysis using dynamic speckle photography. Laser Physics. 2003;13(5):1-10.
11. Denisova YuL, Bazylev NB, Rubnikovich SP, Fomin NA. Laser speckle technology in dentistry. Diagnosis of stress and deformation of hard tissues, orthodontic and prosthetic. Inzhener-Fiz Zhurn. 2013;86(4):882-93. (In Russ.)
12. D'Arcangelo C, De Angelis F, Vadini M, D'Amario M, Caputi S. Fracture resistance and deflection of pulpless anterior teeth restored with composite or porcelain veneers. J Endod. 2010 Jan;36(1):153-6. doi: 10.1016/j.joen.2009.09.036
13. Rubnikovich SP. Prosthetics with a reduced height of the crown. Sovremen Stomatologii. 2002;(1):37-9. (In Russ.)
14. Rubnikovich SP, Fisyunov AD, Shukevich YaI. Biomechanical analysis of three-dimensional mathematical model of composite-reinforced stump pin tabs. Vestn VGMU. 2017;16(4):97-103. (In Russ.)
15. Rubnikovich SP, Fisyunov AD. Restoration of crown of tooth with use of composite-reinforced pin copings. V: Medelektronika – 2015 Sredstva meditsinskoj elektroniki i novye meditsinskie tekhnologii: sb nauch st IX Mezhdunar nauch-tekhk konf (Minsk 4-5 dek 2015 g). Minsk, RB: BGUIR; 2015. P. 108-9. (In Russ.)

Submitted 04.01.2018

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Фисюнов А.Д. – старший преподаватель кафедры общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Fisjunov A.D. – senior lecturer of the Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Rubnikovich S.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Prosthetic Dentistry & Orthodontics with the course of Pediatric Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей стоматологии с курсом ортопедической стоматологии. E-mail: Aleks156@mail.ru – Фисюнов Александр Дмитриевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry. E-mail: Aleks156@mail.ru – Alexander D. Fisjunov.

НИЗКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ КОРОНКИ ЗУБОВ И ИХ ВСТРЕЧАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ПРИКУСОВ

СЕРДЮКОВ М.С., АБОЛМАСОВ Н.Н., МАССАРСКИЙ И.Г.,
КОВАЛЬКОВ В.К., СОЛОВЬЕВ А.А.

Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, Россия

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 100-106.

LOW CLINICAL CROWNS OF THE TEETH AND THEIR OCCURRENCE IN PATIENTS WITH DIFFERENT KINDS OF OCCLUSION

SERDYUKOV M.S., ABOLMASOV N.N., MASSARSKY I.G., KOVALKOV V.K., SOLOVYEV A.A.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Vestnik VGMU. 2018;17(1):100-106.

Резюме.

Целью исследования явилось обоснование применения авторской методики определения высоты клинической коронки зуба.

Материал и методы. 394 студентам СГМУ проводилось клиническое обследование и изучение гипсовых моделей с определением вида прикуса и высоты клинических коронок по авторской (измерение с 4-х сторон с определением среднего арифметического) и традиционной методикам (с вестибулярной стороны). Для измерения по авторской методике использован модифицированный циркуль.

Результаты. При измерении высоты клинических коронок зубов необходимо учитывать не один параметр, а данные, полученные при измерении с четырех поверхностей с вычислением среднего арифметического. Имеется взаимосвязь частоты низких клинических коронок зубов с видом прикуса, наиболее часто они встречаются в боковых отделах зубного ряда (премоляры и моляры) при глубоком резцовом перекрытии и глубоких формах прикуса, у $58 \pm 2,1\%$ и $89,5 \pm 2,1\%$ обследованных соответственно.

Заключение. Частота низких клинических коронок в $39 \pm 2,5\%$, установленная при определении высоты коронок по нашей методике, объективно подтверждает отмеченный во многих исследованиях высокий процент расцементировки несъемных протезов в ближайшие сроки после протезирования.

Рассматривая концепции правильной окклюзии, можно отметить, что имеется косвенная взаимосвязь низких клинических коронок с факторами сбалансированной окклюзии законов артикуляционной теории Гизи-Ганау.

Ключевые слова: низкие клинические коронки, высота коронковой части зуба, прикус, ортодонтический циркуль, ортодонтические измерения, контрольно-диагностические модели.

Abstract.

Objectives. To substantiate the application of the authors' method for determining the height of the clinical crown of the tooth.

Material and methods. 394 students of SSMU underwent clinical examination and their plaster models were studied to determine the occlusion kind and the height of clinical crowns by means of the authors' method (measurement from 4 sides with the determination of the arithmetic mean) and with the use of traditional methods (from the vestibular side). For measurement by the authors' method a modified pair of compasses was used.

Results. When measuring the height of the clinical crowns of the teeth it is necessary to consider not a single parameter, but the data obtained on measurement from four surfaces with the calculation of the arithmetic mean. There is a relationship between the prevalence of low clinical crowns of the teeth and the bite, most often they occur in the lateral parts of the dentition (premolars and molars) with deep incisal overlap and deep forms of the bite, in $58 \pm 2,1\%$ and $89,5 \pm 2,1\%$ of patients, respectively.

The prevalence of low clinical crowns in $39 \pm 2,5\%$, established while determining of the height of the crowns according to our technique, objectively confirms the high percentage of noted in many studies recementations of the fixed prostheses in a very short space of time after prosthetic treatment.

Considering the concepts of correct occlusion, it can be noted that there is an indirect correlation of low clinical crowns with factors of balanced occlusion laws of the articulation theory of Gysi-Hanau.

Key words: low clinical crowns, clinical crown height, occlusion, orthodontic compasses, orthodontic measurements, control-diagnostic models.

Высота коронковой части зуба является одним из значимых факторов для ретенции несъемных протезов. По данным многих авторов, процент расцементирования несъемных протезов в первые 3 года их функционирования достаточно высок и составляет 20-25% [1, 2]. Одной из причин, приводящих к нарушению фиксации протезов, является недостаточная площадь культи опорных зубов, особенно их малая высота, значимость которой весьма существенна [3, 4].

Общепринято считать низкой клиническую коронку, высота которой составляет 5 мм и меньше [5]. Однако традиционная методика измерения высоты коронок зубов учитывает только один ее параметр, полученный при измерении с вестибулярной поверхности. Как следствие, не принимаются во внимание глубина фиссур и изгиб десневого края с контактных поверхностей (рис. 1), что в свою очередь, не позволяет корректно интерпретировать результаты измерений и, тем самым, прогнозировать риски, связанные с недостаточной ретенцией искусственных коронок.

Целью исследования явились разработка методики измерения высоты коронковой части зуба и определение встречаемости низких клинических коронок зубов у пациентов с различными видами прикуса.

Материал и методы

Объектами исследования для определения встречаемости низких клинических коронок явились 394 студента СГМУ в возрасте 18-26 лет, которым было проведено клиническое обследование зубочелюстной системы с изучением контрольно-диагностических моделей. У каждого из обследуемых определяли вид прикуса непосредственно при осмотре полости рта, а затем уточняли при анализе контрольно-диагностических моделей. Все модели тщательно готовились с соответствующим оформлением их цоколя, удалением всех артефактов и неточностей, особенно в местах измерений. К группе лиц с ортогнати-

ческим прикусом мы относили ортогнатическое соотношение зубных рядов, то есть прикус со смыканием 6-х зубов по первому классу Энгля. При этом могли наблюдаться незначительно выраженные аномалии, дефекты и деформации отдельных зубов.

Осуществляли два вида измерений высоты клинической коронки: по традиционной методике, описанной И.Ю. Лебеденко, А.Б. Перегудовым (2004) [5], и по предложенной нами методике (патент RU 2565999). При измерениях по традиционной методике – на вестибулярной поверхности клинической коронки от самой высокой (низкой) точки десневого края до вершины щечного жевательного бугорка (более высокого) у боковых зубов или режущего края (рвущего бугра) – у передних (рис. 1).

Второй вид измерений проводился по авторской методике, заключающейся в измерении зуба с 4-х сторон, а именно: на контактных (мезиальной и дистальной) поверхностях от вершины межзубного сосочка до самой глубокой точки фиссуры на боковых зубах или режущего края (рвущего бугра) – на передних, с вестибулярной и оральной поверхности (как по традиционной методике) (рис. 2, 3).

Измерения проводили ортодонтическим циркулем, который мы модифицировали и усовершенствовали. Циркуль в предложенной нами модификации состоит из двух ножек, соединенных между собой подвижно при помощи цангового механизма (рис. 4). На торцевой части каждой ножки при помощи винта закреплены иголки, которые возможно перемещать вперед-назад по длине ножек циркуля. Одна из иголок, по нашему предложению, изогнута под углом 90 градусов, что позволяет проводить измерения с контактной поверхности, размещая ее в фиссурах зубов.

После измерений коронковой части зуба с четырех поверхностей высчитывали среднее арифметическое по формуле:

$$BK(мм) = \frac{B(o) + B(v) + B(m) + B(d)}{4},$$



Рисунок 1 – Точки измерения высоты клинической коронки зуба по традиционной методике с вестибулярной стороны (А – у передних зубов; Б – у боковых зубов).

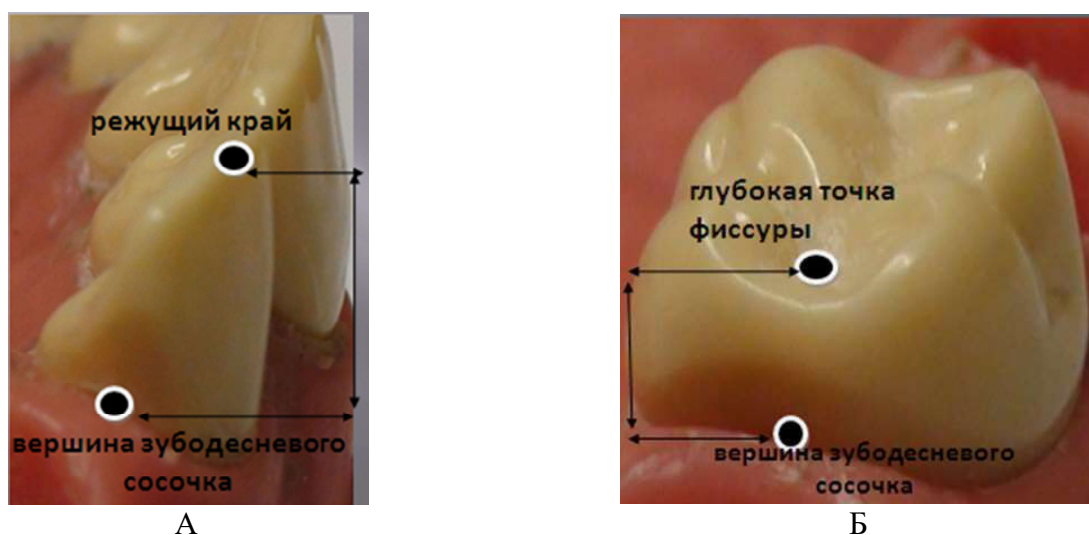


Рисунок 2 – Точки измерения высоты клинических коронок с контактной стороны по методике автора: А – у передних зубов; Б – у боковых зубов.

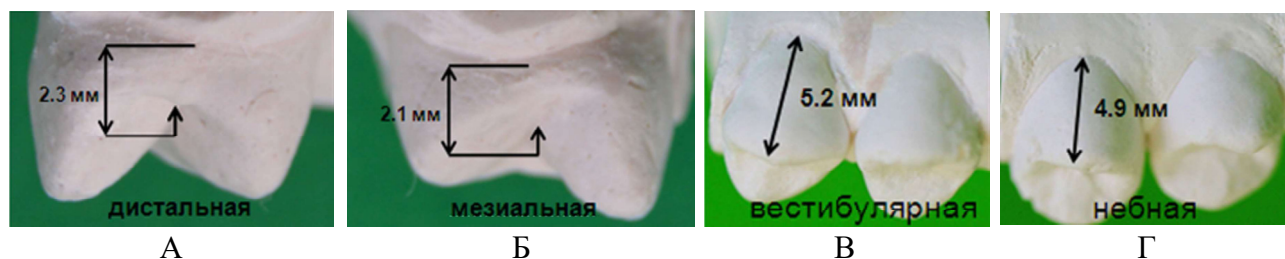


Рисунок 3 – Фрагменты гипсовых моделей зубного ряда, показывающие точки для измерения высоты клинической коронки зуба по предложенной нами методике: А – с дистальной поверхности; Б – с мезиальной поверхности; В – с вестибулярной поверхности; Г – с оральной поверхности.

где ВК – средняя высота клинической коронки в мм, В(о) – высота коронки с оральной поверхности, В(в) – вестибулярной, В(м) – с мезиальной, В(д) – с дистальной поверхности.

В общей сложности нами проведено 9500 измерений высоты клинических коронок зубов при различных видах прикуса на 394 парах моделей челюстей.

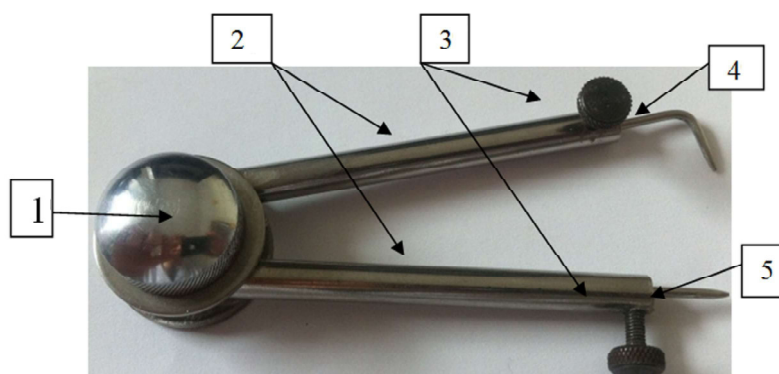


Рисунок 4 – Ортодонтический циркуль в модификации автора: 1 – соединительный шарнирный механизм; 2 – ножки циркуля; 3 – винты, фиксирующие иголки циркуля; 4 – иголка, изогнутая под углом 90° , перемещающаяся по длине; 5 – прямая иголка, перемещающаяся по длине.

Результаты и обсуждение

При оценке частоты низких клинических коронок у мужчин и женщин с различными видами прикуса не выявлено достоверных отличий (70 мужчин и 84 женщины, $p > 0,05$). В связи с этим сравнение по видам прикуса проводили без разделения обследуемых по гендерному типу.

При анализе таблицы 1 отмечено, что число обследованных лиц, имеющих низкие клинические коронки без учета вида прикуса при измерении по традиционной методике составило $14,5 \pm 1,8\%$, что совпадает с литературными данными (13,5%), различие статистически недостоверно ($p > 0,05$). При измерении же высоты коронок зубов по предложенной нами методике частота низких клинических коронок была выше в 2,7 раза и составила $39 \pm 2,5\%$, различие при

этом статистически достоверно ($p < 0,05$) (рис. 5). Таким образом, с нашей точки зрения, предложенная методика измерения является более репрезентативной, так как позволяет установить истинную высоту коронки зуба, а не один параметр (с вестибулярной поверхности), который, как правило, имеет самое большое значение.

Обращает на себя внимание тот факт, что при измерении по традиционной методике наиболее часто низкие клинические коронки выявлялись при различном соотношении первых моляров ($17,1 \pm 2,6\%$), глубоком резцовом перекрытии ($17 \pm 2,4\%$) и ортогнатическом прикусе ($16,9 \pm 2,1\%$). При анализе данных, полученных с применением авторской методики измерения, частота низких клинических коронок была выше при всех видах прикуса по сравнению с традиционной методикой, но наиболее часто низкие

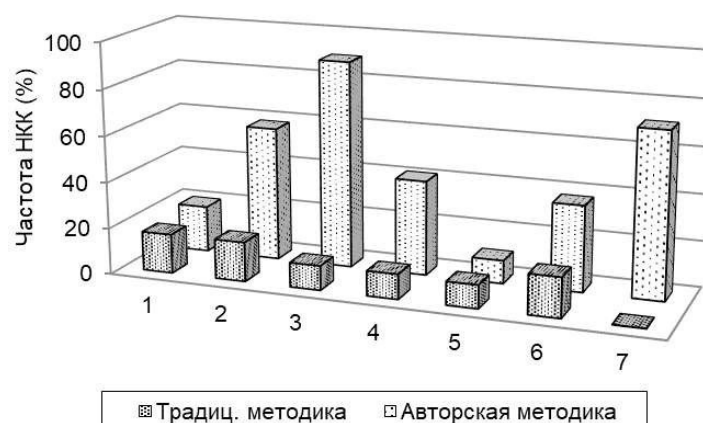


Рисунок 5 – Встречаемость низких клинических коронок, определенных по различным методикам, у пациентов с различными видами прикуса: 1 – ортогнатический, 2 – глубокое резцовое перекрытие, 3 – глубокий и глубокий травмирующий, 4 – дистальный, 5 – мезиальный, 6 – различное соотношение первых моляров, 7 – открытый.

Таблица 1 – Распространенность низких клинических коронок у лиц в возрасте 18-26 лет при различных видах прикуса (по данным измерений на контрольно-диагностических моделях, $p < 0,05$)

Вид прикуса	Частота встречаемости (M±m%)	Количество лиц с низкими клиническими коронками				
		Измерение по традиционной методике			Измерение по методике автора	
		Передний отдел	Боковой отдел	Итого	Передний отдел	Боковой отдел
Ортогнатический прикус и ортогнатическое соотношение – 161 (41±2,5%)		13 (8±2,3%)	14 (8,7±2,2%)	27 (16,9±2,1%)	10 (6,2±1,8%)	22 (13,6±2,1%)
Глубокое резцовое перекрытие – 59 (15±1,8%)		4 (6,8±1,8%)	6 (10±2,1%)	10 (17±2,4%)	5 (8,4±2,2%)	29 (49±1,8%)
Глубокий и глубокий травмирующий прикусы – 38 (9,6±1,5%)		4 (10,5±2,1%)		4 (10,5±2,1%)	6 (15,7±2,0%)	28 (73,7±1,9%)
Прогнатия по 2 классу Энгля – 84 (21±1,9%)		7 (8,3±1,9%)	2 (2,4±0,3%)	9 (10,7±2,3%)	18 (21,4±2,1%)	17 (20±1,8%)
Прогения по 3 классу Энгля – 10 (2,5±0,8%)			1 (10±2,5%)	1 (10±2,5%)		1 (10±2,5%)
Различное соотношение 6-х зубов с разных сторон с нормальным перекрытием нижних зубов – 35 (9±1,4%)		3 (8,6±1,9%)	3 (8,6±1,9%)	6 (17,1±2,6%)	7 (20±2,2%)	6 (17,4±2,4%)
Открытый прикус – 7 (1,8±0,7%)			—		5 (71,4±2,3%)	
Всего обследованных: n=394		57 (14,5±1,8%)			154 (39±2,5%)	

клинические коронки наблюдались при глубоком и глубоком травмирующем прикусе (89,5±2,1%), глубоком резцовом перекрытии (58±2,1%) и дистальном прикусе (41,6±2,7).

Исследуя в различных участках зубных рядов по традиционной и авторской методикам частоту низких клинических коронок, мы установили, что чаще они встречаются в боковых отделах (премоляры и моляры), нежели в переднем (резцы и клыки), при ортогнатическом прикусе и глубоких формах прикуса. Однако при дистальном прикусе таких различий не отмечено (табл. 1).

При глубоком резцовом перекрытии низкие клинические коронки в боковом отделе (премоляры и моляры) определены в 1,5 раза чаще по традиционной методике и в 5,8 раза чаще – по авторской. При различном соотношении первых моляров с нормальным резцовым перекрытием

распространенность низких клинических коронок в переднем и боковом отделе существенно не отличается ни по традиционной, ни по авторской методике определения (табл. 1).

На основании полученных данных о корреляции форм глубокого прикуса со встречаемостью низких клинических коронок вне зависимости от методики измерения нам видится возможным дополнить классическую окклюзионно-артикуляционную концепцию (пятерку Ганау-Hanau's Quint). Так, при увеличении высоты бугорков жевательных зубов относительно низкого расположения фиссуры (что характеризует глубокий прикус) увеличиваются и другие параметры, такие как: угол сагиттального суставного и резцового пути, выраженность кривой Шпее [6, 7]. Таким образом, имеется косвенная связь низкой клинической коронки с этими параметрами окклюзии.

При попытке объяснить причины низких клинических коронок было установлено, что у 145 обследованных не выявлено видимых факторов, и их наличие, по-видимому, можно объяснить анатомической разновидностью. У 4-х человек причиной низких клинических коронок была гипертрофия десны (K06.1).

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что при измерении высоты клинических коронок зубов необходимо учитывать не один параметр, а данные, полученные при измерении с четырех поверхностей с вычислением среднего арифметического. Имеется взаимосвязь частоты низких клинических коронок зубов с видом прикуса, наиболее часто они встречаются в боковых отделах зубного ряда при глубоком резцовом перекрытии и глубоких формах прикуса, у $58 \pm 2,1\%$ и $89,5 \pm 2,1\%$ обследованных соответственно.

Частота низких клинических коронок в $39 \pm 2,5\%$, установленная при определении высоты коронок по нашей методике, объективно подтверждает отмеченный во многих исследованиях высокий процент расцементировок несъемных протезов в ближайшие сроки после протезирования. Следовательно, использование предложенной методики, в которой учитывается высота коронковой части со всех сторон зуба, позволяет правильно оценить риск расцементовки несъемного протеза.

Рассматривая концепции правильной окклюзии, можно отметить, что имеется косвенная взаимосвязь низких клинических коронок с факторами сбалансированной окклюзии законов артикуляционной теории Гизи-Ганау.

Литература

1. Лиман, А. А. Изучение прочности соединения искусственной коронки зуба с опорной культевой конструкцией / А. А. Лиман, О. А. Петрикас, И. В. Петрикас // Клини. стоматология. – 2008. – № 3. – С. 100–101.
2. Закономерности развития исходов лечения несъемными протезами с учетом сроков пользования по данным клинико-эпидемиологического исследования / А. Ю. Малый [и др.] // Гармонизация лечебных и учебных процессов в ортопедической стоматологии : сб. науч. тр. – М., 2009. – С. 218–222.
3. Олесева, В. Н. Осложнения и недостатки съемных зубных протезов и пути оптимизации повторного протезирования зубов / В. Н. Олесева, С. Ю. Максьюков, В. Н. Калашников // Рос. стоматол. журн. – 2009. – № 6. – С. 21–24.
4. Шарагин, Н. В. Оценка величины конусности препарирования зубов при изготовлении металлокерамических коронок / Н. В. Шарагин, К. А. Морозов // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 59–61.
5. Телескопические и замковые крепления зубных протезов / И. Ю. Лебеденко [и др.]. – М. : Молодая гвардия, 2004. – 344 с.
6. Основы функциональной окклюзии : учеб.-метод. пособие / С. А. Наумович [и др.]. – Минск : БГМУ, 2010. – 44 с.
7. Dawson, P. E. Functional occlusion: From TMJ to smile design / P. E. Dawson. – St. Petersburg ; Florida : Mosby Elsevier, 2007. – 648 p.

Поступила 25.05.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Liman AA, Petrikas OA, Petrikas IV. Studying of durability of bond of an artificial crown of tooth with a supporting kultevy framework. Klin Stomatologiya. 2008;(3):100-1. (In Russ.)
2. Malyy AYU, Kresnikova YuV, Grigoryan GV, Brovko VV. Regularities of the development of the treatment outcomes of fixed prostheses subject to the terms of use according to clinical and epidemiological studies. V: Garmonizatsiya lechebnykh i uchebnykh protsessov v ortopedicheskoi stomatologii: sb nauch tr. Moscow, RF; 2009. P. 218-22. (In Russ.)
3. Olesova VN, Maksyukov SYu, Kalashnikov VN. Complications and disadvantages of removable dentures

and way of optimization of repeated denture treatment. Ros Stomatol Zhurn. 2009;(6):21-4. (In Russ.)

4. Sharagin NV, Morozov KA. Assessment of size of conicity of preparing of teeth at production of ceramic-metal crowns. Stomatologiya. 2012;91(1):59-61. (In Russ.)
5. Lebedenko IYu, Peregudov AB, Glebova TE, Lebedenko AI. Telescopic and latch fastenings of dentures. Moscow, RF: Molodaia gvardiia; 2004. 344 p. (In Russ.)
6. Naumovich SA, Naumovich SS, Titov PL, Kruglik AYU, Borunov AS, Dosta AN. Bases of a functional occlusion: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BGMU; 2010. 44 p. (In Russ.)
7. Dawson PE. Functional occlusion: From TMJ to smile design. St Petersburg, Florida: Mosby Elsevier; 2007. 648 p.

Submitted 25.05.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Сердюков М.С. – к.м.н., ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии, Смоленский государственный медицинский университет;

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии, Смоленский государственный медицинский университет;

Массарский И.Г. – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии, Смоленский государственный медицинский университет;

Ковальков В.К. – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии, Смоленский государственный медицинский университет;

Соловьев А.А. – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии, Смоленский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Serdyukov M.S. – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Prosthetic Dentistry with the course of Orthodontics, Smolensk State Medical University;

Abolmasov N.N. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Prosthetic Dentistry with the course of Orthodontics, Smolensk State Medical University;

Massarsky I.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Prosthetic Dentistry with the course of Orthodontics, Smolensk State Medical University;

Kovalkov V.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Prosthetic Dentistry with the course of Orthodontics, Smolensk State Medical University;

Solovyev A.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Prosthetic Dentistry with the course of Orthodontics, Smolensk State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28, Смоленский государственный медицинский университет, кафедра ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии. E-mail: dr.lynx@km.ru – Массарский Иван Григорьевич.

Correspondence address: Russia, 214019, Smolensk, 28 Krupskaya str., Smolensk State Medical University, Chair of Prosthetic Dentistry with the course of Orthodontics. E-mail: dr.lynx@km.ru – Ivan G. Massarsky.

УЧЕБНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ

ЩАСТНЫЙ А.Т., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ЛУД Н.Г., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.,
КУГАЧ В.В., КАБАНОВА С.А., ВАСИЛЬЕВ О.М.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 107-112.

LEARNING AND RESEARCH ACTIVITIES OF THE STUDENTS

SHCHASTNIY A.T., KONEVALOVA N.Y., LUD N.G., GORODETSKAYA I.V.,
KUGACH V.V., KABANOVA S.A., VASILIEV O.M.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(1):107-112.

Резюме.

В статье обсуждаются современные подходы к организации учебно-исследовательской работы студентов (УИРС) с учетом специфики лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов. Знакомство с постановкой УИРС в ряде медицинских вузов, анализ публикаций по данной проблеме, а также опыт авторов дали возможность обобщить имеющийся материал, сделать определенные выводы и дать рекомендации по организации и оптимизации данного направления работы. В статье изложены методические подходы к использованию различных форм научного творчества студентов, таких как рефераты, индивидуальные задачи, кафедральные конференции по УИРС, курсовые работы, конкурсы и другие формы УИРС, в зависимости от факультета, кафедры, курса, времени проведения (во время занятий, учебной и производственной практики). Заслуживает внимания выполнение творческих самостоятельных работ, направленных на формирование практических навыков. Представленная статья окажет помощь преподавателям и студентам в их научной и практической работе.

Ключевые слова: учебно-исследовательская работа студентов (УИРС), лечебный, стоматологический и фармацевтический факультеты.

Abstract.

The article deals with modern approaches to the organization of learning and research activities (LRA) of the students taking into account the specific features of medical, pharmaceutical and stomatological faculties. Familiarization with the arrangement of LRA in a number of medical universities, the analysis of existing publications on this problem, as well as the authors' own experience allowed them to generalize the material available, to draw certain conclusions and give recommendations with respect to the organization and optimization of this direction of work. The article also presents methodological approaches to the use of different forms of the students scientific creative work, such as synopses, individual tasks, conferences on LRA results held at the chairs, course papers, contests and other kinds of LRA, depending on the faculty, chair, year of studies, time period (during practical classes, practical work). Students' creative original works, aimed at the development of their practical skills, are worth attention. The given article will render assistance to the teaching staff and students in their scientific and practical work.

Key words: learning and research activities of the students, medical, stomatological and pharmaceutical faculties.

Одной из важнейших задач при подготовке специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием является формирование у них творческого подхода к использованию полученных и приобретению новых знаний, раз-

витию инициативы и индивидуальных способностей. Важная роль в реализации такого подхода принадлежит учебно-исследовательской работе студентов (УИРС) [1].

УИРС является составной частью прак-

тических занятий и отражается в методических разработках к ним. Она охватывает весь процесс обучения. Учитывается специфика лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов. Выполнением этой программы обеспечивается последовательное приобретение студентами навыков самостоятельной творческой работы и организации научных исследований.

В последние годы сложились разнообразные формы научного творчества студентов, предусмотренные учебными планами. Уже на первом курсе студенты кратко знакомятся с формами и методами организации научно-исследовательской работы при прохождении курса «Введение в специальность». Кроме того, для всех студентов разработан специальный элективный курс «Основы науковедения».

К четвертому курсу каждый студент теоретически подготовлен к самостоятельному выполнению небольшой научной работы, но только теоретически. Поэтому важным звеном в организации УИРС является введение элементов исследования в лекции, практические, лабораторные и семинарские занятия. Необходимо, чтобы студент не заучивал, а исследовательски воспринимал преподносимый ему учебный материал, что требует некоторой перестройки учебного процесса.

Формы УИРС на практических занятиях могут быть разными в зависимости от курса, факультета, кафедры.

Одной из форм учебно-исследовательской работы студентов на кафедрах лечебного факультета являются рефераты. Они стали важным средством организации самостоятельной работы студентов, глубокого изучения первоисточников, научной литературы, средством обучения систематизировать, логично излагать и обобщать прочитанный материал. В процессе работы над рефератами выявляются заинтересованные и способные студенты, желающие продолжать работу в научном кружке кафедры. В целом работа над рефератом должна рассматриваться студентами как способ приобретения опыта аналитико-обобщающей исследовательской деятельности и как важный этап в подготовке дипломной работы.

В программе УИРС особое место уделяется формированию личности. На выполнение этой задачи направлены усилия не только кафедры социально-гуманитарных наук, но и специальных медицинских кафедр. Важное место отведено участию студентов в активной пропаганде медицинских и научных знаний среди больных, персон-

нала больниц, на заводах, фабриках, в колхозах, в средних и специальных школах во время занятий и производственной практики. Так у будущих медиков воспитываются навыки агитаторской и пропагандистской деятельности, которые будут им необходимы в предстоящей трудовой жизни.

Одной из форм УИРС, широко применяемой на всех клинических кафедрах, являются индивидуальные задачи, не имеющие стандартных методик решения. Эти задачи решаются на практических занятиях и различаются степенью сложности и целевой установкой: диагностика, дополнительные методы исследования, логическое обоснование диагноза и выбор метода лечения. Кроме того, студентам предлагается самостоятельно на основании истории болезни одного из курируемых ими больных составить подобную задачу и ответ к ней. Такая работа требует изучения дополнительной литературы. Решение задач по логическому обоснованию диагноза занимает значительное место в развитии клинического мышления будущих врачей. При этом акцентируется внимание на ходе рассуждений, в частности на том, каким образом студент переходит от анализа симптомов болезни к установлению диагноза.

Применяемые в учебном процессе клинические задачи вскрывают и приводят в движение познавательные ресурсы студентов, формируют у них исследовательский стиль работы. Они актуализируют не только предметно-содержательную сторону мышления, но и мотивационную (интересы, потребности, возможности студента), что обеспечивает развитие устойчивых профессиональных установок, изменение соотношения конкретного и абстрактного компонентов в процессах памяти, мышления и познавательной деятельности. Задачи позволяют вовлечь студента в поисковую работу, в процессе которой формируются способность к напряженному умственному труду, самостоятельность, пытливость, настойчивость в достижении поставленной цели, профессиональная работоспособность и т.д.

Эффективной формой учебно-исследовательской работы студентов является проведение конференции по УИРС. Цель подобных учебных конференций – углубленное изучение программного материала. На них студенты приобретают навыки публичных выступлений с научными сообщениями.

Темы конференции утверждаются на методических совещаниях кафедры в начале учебного года. На первом занятии преподаватель предлагает

студентам темы для сообщений, рекомендует необходимую литературу. Кроме того, докладчики могут привести примеры из своих клинических наблюдений и дать им анализ.

На конференции важно организовать творческую дискуссию. Общая подготовка студентов групп позволяет активно участвовать в обсуждении докладов, дополнять их.

Публичные выступления с докладами вырабатывают навыки свободного пользования материалом, умение быстро концентрировать внимание при ответах на вопросы и вести научную дискуссию.

В процессе работы над докладом выявляются заинтересованные и способные студенты, желающие продолжить работу в студенческом кружке кафедры.

Кафедральные конференции по УИРС способствуют углубленному изучению программного материала, приобретению навыков научной работы и публичных выступлений с научными сообщениями.

К другим формам УИРС можно отнести выступление с сообщением на врачебных (клинических) патологоанатомических конференциях; составление рефератов, содержащих практический анализ методов, используемых в клинической и профилактической медицине; описание клинических случаев редкой патологии; анализ эффективности различных методов диагностики, лечения и профилактики болезней; гигиеническую оценку предприятий и объектов внешней среды и др.

Один из методов совершенствования учебного процесса – научно-исследовательская работа студентов во время производственной практики. С этой целью при подготовке к последней студентам предлагают ряд тем для научной разработки. Совместно с преподавателями студенты составляют подробный план проведения исследований, уточняют методики, знакомятся с литературой. При этом необходимо учитывать способности и степень подготовленности каждого студента, а также возможности баз производственной практики, стремясь оказать органам практического здравоохранения помощь в решении наиболее актуальных задач.

Некоторые студенты, начав выполнять работу во время производственной практики в плане УИРС, в последующем продолжают исследования по заинтересовавшей их теме в студенческом научном кружке.

О результатах исследований, проведенных в период производственной практики, студенты

сообщают на научно-практических конференциях больниц, итоговых научных конференциях курсов, университета. Ряд работ заслушивают и обсуждают на занятиях в академических группах.

На фармацевтическом факультете учебно-исследовательской работе студентов, повышению ее роли в образовательном процессе уделяется большое внимание. УИРС проводится на лабораторных, практических занятиях, во время учебных и производственных практик, в ходе выполнения курсовых и дипломных работ, во внеаудиторное время [2]. При этом образовательный процесс организован таким образом, что УИРС постепенно усложняется от курса к курсу [3].

Так, на младших курсах в процессе изучения химических дисциплин (общая и неорганическая химия, физическая и коллоидная химия, аналитическая химия) студенты самостоятельно составляют уравнения химических реакций, описывают наблюдаемые в опытах химические явления, решают ситуационные задачи. На кафедре органической химии УИРС является частью контрольной работы, при выполнении которой студенты открывают неизвестное для них соединение [2]. При изучении фармацевтической ботаники студенты овладевают методами исследования: сравнительный и микроскопический анализ, приготовление временных микропрепаратов и их описание, морфологический анализ гербарных образцов [3].

Важным разделом учебно-исследовательской работы студентов фармацевтического факультета является подготовка рефератов с их последующей защитой. В реферате в сжатой форме студенты излагают материал по конкретной теме из одного или нескольких источников. В ходе подготовки рефератов студенты учатся работать с первоисточниками, анализировать и обобщать материал; при защите рефератов студенты приобретают навыки коммуникации [4]. Подготовка и защита рефератов осуществляются в ходе изучения учебных дисциплин социально-гуманитарного цикла, дисциплин «История фармации», «Безопасность жизнедеятельности человека», «Медицина экстремальных ситуаций», «Биологическая химия» и др.

Различные формы УИРС используются при изучении специальных фармацевтических дисциплин. На лабораторных занятиях по аптечной технологии лекарственных средств студенты осуществляют изготовление различных лекарственных форм и оформление их к отпуску по индивидуальным заданиям-рецептам; на занятиях по фармакогнозии студенты определяют под-

линность и доброкачественность лекарственного растительного сырья [2]. Учебно-исследовательский характер носят занятия по фармацевтической химии, фармацевтической биотехнологии и стандартизации лекарственных средств: студенты осуществляют контроль качества лекарственных средств. При этом занятия по стандартизации лекарственных средств проводятся на базе лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств ВГМУ и в производственных условиях Витебской областной контрольно-аналитической лаборатории.

На большинстве занятий по организации и экономике фармации также используются элементы УИРС: студенты осуществляют фармацевтическую экспертизу рецепта врача, таксируют рецепты, готовят резюме о приеме на работу, решают ситуационные задачи, связанные с поведением посетителя в аптеке [2]. Наряду с индивидуальными формами работы, внедряются и коллективные — деловые игры, проектный метод, в которых также используются элементы УИРС [5].

Следующей ступенью в привлечении студентов к УИРС являются курсовые работы. На фармацевтическом факультете студенты выполняют курсовые работы по четырем дисциплинам — фармакогнозии, фармацевтической химии, промышленной технологии лекарственных средств, организации и экономике фармации. Тематика курсовых работ посвящена актуальным проблемам фармацевтической науки и практики и постоянно актуализируется, разнообразен характер учебно-исследовательской работы студентов при выполнении курсовых работ.

При подготовке курсовых работ по фармакогнозии студенты приводят фармакогностическую характеристику лекарственного растительного сырья, систематизируют данные по применению лекарственных средств из него в медицине. При выборе темы, выполнении курсовой работы по фармацевтической химии, консультировании студентов используются интернет-технологии. В ходе выполнения курсовой работы студенты учатся работать с литературой, в том числе на иностранных языках, редактировать текст, писать формулы, готовить литературный обзор [6]. Курсовые работы по промышленной технологии лекарственных средств посвящены разработке лабораторного регламента на лекарственные средства и включают проведение расчетов, составление технологических схем производства. Курсовые работы по организации и экономике фармации тре-

буют сравнительного анализа различных аспектов фармацевтической деятельности в Республике Беларусь и за рубежом, исследования фармацевтического рынка, проведения анализа финансово-хозяйственной деятельности аптеки, использования мероприятий мерчандайзинга и др.

Защита курсовых работ проходит в режиме конференции. Защите предшествует подготовка презентации, что также является элементом УИРС, так как учит студента выбрать главное в его работе, грамотно представить ее аудитории [6].

Используются элементы УИРС и в ходе учебных и производственных практик. Студенты учатся определять категорию аптек, сравнивать различные фитоценозы, рассчитывать ресурсы дикорастущего лекарственного растительного сырья, оценивать работу аптеки, определять стиль руководства ее заведующего.

УИРС является подготовительным этапом к научно-исследовательской работе при выполнении дипломных работ: студенты анализируют литературу, выявляют проблему, ставят задачи на дальнейшее исследование.

Внедрение дистанционных образовательных технологий предоставляет новые возможности в организации УИРС: студенты оценивают различные интернет-источники, учатся работать с поисковыми базами и самостоятельно их формируют, участвуют в создании видеороликов и видеопрофильмов, которые в дальнейшем используются в образовательном процессе.

Таким образом, учебно-исследовательская работа студентов является важным фактором повышения качества образовательного процесса, развития самостоятельности, креативности студентов, формирования их профессиональной компетентности. Внедрение современных методов лечения стоматологических пациентов, постоянное развитие инновационных технологий в оказании стоматологической помощи, возрастающая конкуренция на рынке труда, реализация компетентностного подхода в образовательном процессе учреждений высшего образования медицинского профиля формирует для преподавателя задачу воспитать будущего врача-стоматолога, способного активно осваивать новые знания, овладевать современными технологиями и обладающего творческим подходом для разрешения конкретной нестандартной ситуации. Ярко выраженная профессиональная направленность подготовки студентов по специальности «Стоматология» характеризуется ранней профилизацией образования, что

находит свое отражение как в учебных программах дисциплин медико-биологического профиля, так и при изучении первой стоматологической дисциплины «Общая стоматология», изучаемой студентами, начиная с 1 семестра обучения. В реализации поставленных задач нельзя переоценить и значение учебно-исследовательской работы студентов стоматологического факультета.

Среди основных методов УИРС на факультете можно отметить такие традиционные формы, как написание рефератов, подготовку презентаций докладов и выступление с ними, конспектирование и реферирование первоисточников (монографий, журнальных статей по специальности), подготовку расширенных историй болезни, разработку плана обследования и лечения пациентов, индивидуальных программ профилактики стоматологических заболеваний, изготовление макетов, создание таблиц, графических конспектов, решение комплексных ситуационных задач, проведение ситуационного анализа принципов организации стоматологической помощи.

Привлечение студентов к выполнению творческих самостоятельных работ, направленных на формирование мануальных навыков, начинается уже на 1 курсе. Одной из форм является проводимый на кафедре анатомии человека конкурс по изготовлению моделей зубов человека.

Реализация региональной образовательно-профилактической программы «Здоровую улыбку детям», осуществляемой сотрудниками кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии под руководством доцента О.А. Жарковой, является одной из наиболее выраженных форм участия студентов в учебно-исследовательской работе. Студенты готовят доклады, выступления, сопровождаемые компьютерными презентациями, по вопросам профилактики стоматологических заболеваний, и представляют их как в детских организованных коллективах, так и в выступлениях перед сотрудниками школ, детских дошкольных учреждений. При подготовке таких докладов используются различные виды творческих заданий: рисунок, стихотворение, мультипликация, сказка, загадка, пословица в форме, доступной для детей определенной возрастной группы. Лучшие творческие работы представляются на университетский конкурс «Образ жизни, здоровье и успех», где студенты стоматологического факультета неоднократно становились победителями и призерами. Одной из форм участия студентов в учебно-исследовательской работе при реализации программы

является обучение детей методам гигиены полости рта. По итогам профилактических осмотров, проведенных студентами под руководством преподавателей, для каждого ребенка разрабатывается индивидуальная программа профилактических и лечебных мероприятий, определяется кратность посещения врача-стоматолога. Разработанная индивидуальная программа стоматологических мероприятий представляется родителям ребенка.

Заключение

При изучении дисциплины «Коммунальная стоматология» студенты проводят ситуационный анализ принципов планирования коммунальной профилактики, оценки их эффективности и представляют компоненты досрочного планирования стоматологической помощи на коммунальном уровне. Примером привлечения студентов стоматологического факультета к учебно-исследовательской работе с использованием современного высокотехнологичного оборудования является изготовление макетов зубов и челюстей с использованием 3D-принтера.

Литература

1. Бошпаева, А. К. Учебно-исследовательская работа студентов и ее перспективы / А. К. Бошпаева, Р. А. Омарова, Г. С. Кунабаева // Вестн. Казах. Нац. мед. ун-та. – 2014. – № 3. – С. 123–125.
2. Учебно-исследовательская работа студентов в медицинском ВУЗе / Н. Г. Луд [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 114–121.
3. Любаковская, Л. А. Роль исследовательской работы студентов при изучении фармацевтической ботаники / Л. А. Любаковская // Образование XXI века : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск : ВГМУ, 2014. – С. 332–335.
4. Марушан, С. В. Методические рекомендации по организации самостоятельной работы студентов в процессе изучения общественных дисциплин / С. В. Марушан. – Тихорецк, 2015. – 32 с.
5. Проектный метод как средство формирования профессиональных компетенций студентов фармацевтического факультета / В. В. Кутач [и др.] // Инновационные обучающие технологии в медицине : сб. материалов Междунар. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 537–539.
6. Использование дистанционных форм обучения и интернет-технологий для повышения качества курсовых работ по фармацевтической химии / А. К. Жерносек [и др.] // Образование XXI века : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск : ВГМУ, 2014. – С. 418–420.

Поступила 15.12.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Boshkaeva AK, Omarova RA, Kunanbaeva GS. Uchebno-research work of students and its prospects. Vestn Kazakh Nats Med Un-ta. 2014;(3):123-5. (In Russ.)
2. Lud NG, Solodkov AP, Gurina NS, Konevalova NYu, Kosinets AN. Uchebno-research work of students in medical school. Vestn VGMU. 2006;5(1):114-21. (In Russ.)
3. Lyubakovskaya LA. The role of research work of students in the study of pharmaceutical botany. V: Obrazovanie XXI veka: sb materialov Mezhdunar nauch-prakt konf. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. P. 332-5. (In Russ.)
4. Marushan SV. Methodical recommendations on organization of independent work of students in the process of studying social Sciences. Tikhoretsk, RF; 2015. 32 p. (In Russ.)
5. Kugach VV, Khutkina GA, Rzhesskiy SE, Karusevich AA. Project method as a means of formation of professional competence of students of pharmaceutical faculty. V: Innovatsionnye obuchaiushchie tekhnologii v meditsine: sb materialov Mezhdunar Resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. P. 537-9. (In Russ.)
6. Zhernosek AK, Kulikov VA, Abramenko LL, Maksimov AS. The use of distance learning and Internet technologies to improve the quality course work in pharmaceutical chemistry. V: Obrazovanie XXI veka: sb materialov Mezhdunar nauch-prakt konf. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. P. 418-20. (In Russ.)

Submitted 15.12.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор, ректор, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Конева Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, декан фармацевтического факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, декан стоматологического факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Васильев О.М. – к.м.н., доцент, декан факультета подготовки иностранных граждан, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Shchastniy A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor, rector, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Konevalova N.Y. – Doctor of Biological Sciences, professor, pro-rector for academic affairs, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lud N.G. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Oncology with the course of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, dean of the Medical Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kugach V.V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, dean of the Pharmaceutical Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kabanova S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, dean of the Stomatological Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Vasiliev O.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, dean of the Overseas Students Training Faculty, 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. E-mail: admin@vsmu.by – Щастный Анатолий Тадеушевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: admin@vsmu.by – Anatoliy T. Shchastniy.

ПРЕПОДАВАНИЕ УЧЕНИЯ О СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ

МЯДЕЛЕЦ О.Д., ЛЕБЕДЕВА Е.И., ГРУШИН В.Н., ПИЛИПЕНКО Н.Н.,
КИЧИГИНА Т.Н., СОБОЛЕВСКАЯ И.С., КОЛМОГОРОВ В.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 113-124.

TEACHING OF STEM CELLS THEORY AT THE CHAIR OF HISTOLOGY, CYTOLOGY AND EMBRYOLOGY: REGIONAL STEM CELLS AND TISSUE REGENERATION

MYADELETS O.D., LEBEDEVA E.I., GRUSHIN V.N., PILIPENKO N.N.,
KICHIGINA T.N., SOBOLEVSKAYA I.S., KOLMOGOROV V.I.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(1):113-124.

Резюме.

Настоящая статья посвящена морфофункциональным свойствам региональных стволовых клеток. Как известно, это мультипотентные или унипотентные стволовые клетки тканей и органов взрослого организма человека и животных. Они в небольших количествах находятся в различных органах и тканях и являются одним из факторов тканевого гомеостаза. Теоретически можно считать, что такие клетки имеются во всех тканях и органах животного организма. В статье подробно рассказывается о современных достижениях в изучении региональных стволовых клетках эпителиальных тканей: межфолликулярного эпидермиса кожи и волосяного фолликула, многослойного плоского неороговевающего эпителия роговицы глаза, однослойных столбчатых эпителиев желудка и кишечника. Подробно рассмотрены строение ниш этих стволовых клеток, регуляции клеток в нишах.

Ключевые слова: региональные стволовые клетки, эпидермис, волосяные фолликулы, крипты, перикрипальные миофибробласты.

Abstract.

This article is devoted to the morphofunctional properties of regional stem cells. As it is known, these are multipotent or unipotent stem cells of tissues and organs of an adult human and animal organism. They are present in small amounts in various organs and tissues and are one of the factors of tissue homeostasis. Theoretically, it is possible to consider that such cells are located in all tissues and organs of an animal organism. The article describes in detail the latest achievements in the study of regional stem cells of epithelial tissues, such as the interfollicular epidermis of the skin and the hair follicle, the stratified squamous nonkeratinized epithelium of the cornea of the eye, the simple columnar epithelium of the stomach and intestine. The structure of these stem cells niches, regulation of cells in niches are also considered in detail.

Key words: regional stem cells, epidermis, hair follicle, crypts, pericryptal myofibroblasts.

В настоящей статье будут рассмотрены цитофизиология региональных стволовых клеток.

Региональные (соматические) стволовые клетки, РСК, ССК (regional stem cells) [лат. regionalis – областной] – мультипотентные соматические клетки взрослого организма человека и жи-

вотных. РСК в небольшом количестве находятся в различных органах и тканях взрослых индивидуумов («взрослые» стволовые клетки): в нервной ткани и органах центральной нервной системы (нейральные стволовые клетки, НСК); в печени, легких, сердце, эпидермисе кожи, роговице глаза,

гемопозитические СК и т.д. Как указывает Б.В. Попов [1], «...теоретически можно считать, что число РСК соответствует числу тканей, однако в настоящее время ССК не всех тканей идентифицированы и охарактеризованы». РСК по уровню своих потенций могут быть как мульти-, так и унипотентными. Так, пневмоциты II типа легких, овальные клетки печени можно считать унипотентными СК (следует, однако, отметить, что в отношении унипотентности овальных клеток печени вопрос спорный, поскольку они могут дифференцироваться как в гепатоциты, так и в холангиоциты, а, возможно, и в тканевые клетки других органов). В то же время, гемопозитические стволовые клетки (ГСК) и стволовые клетки стромы жировой ткани (СКЖТ) являются мультипотентными. Наряду со способностью к дифференцировке в зрелые клетки конкретных тканей и органов РСК обладают пластичностью, т.е. способны трансдифференцироваться в зрелые клетки другого типа того же или другого органа. Например, такой способностью обладают гемопозитические, мезенхимальные, стромальные СК жировой ткани и др. РСК сохраняют многие свойства эмбриональных стволовых клеток (см. Эмбриональные стволовые клетки) и содержат эмбриональные белковые маркеры. Количество РСК, как правило, уменьшается с возрастом, иногда до полного исчезновения у старых индивидуумов [1]. Это ведет к атрофии органов и тканей при старении. Примером является мышечная система. При этом поперечнополосатые мышцы различаются по степени атрофии. Так, атрофия межреберных мышц протекает медленнее, чем атрофия скелетных мышц, которая в последнем случае имеет индивидуальные особенности и в меньшей степени проявляется при постоянных мышечных нагрузках.

Пластичность РСК зависит от органа, в то же время она не подчиняется правилу «родства» клеток. Так, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) эндометрия обладают гораздо большей способностью к трансдифференцировке, чем МСК костного мозга [1, 2].

Характеристика отдельных РСК тканей. Многослойные эпителии. Региональные стволовые клетки эпидермиса кожи. К многослойным эпителиям относятся многослойные неороговевающие, многослойный ороговевающий и переходный эпителии. Общим структурным признаком этих эпителиев является многослойность эпителиального пласта, т.е. в них с базальной мембра-

ной связана только часть (меньшая) эпителиоцитов, а большая часть клеток лежит друг на друге, формируя более или менее выраженные слои. Это так называемая стратификация эпителия, или его расслоение, происходящее во время терминальной дифференцировки. Многослойность как главный признак данных эпителиев определяет свойства их региональных стволовых клеток, которые, во-первых, хорошо защищены от вредных факторов внешней среды местоположением, а во-вторых, из-за наличия достаточно сложно устроенной плотной базальной мембраны у них несколько ограничена возможность «общения» с помощью регуляторных молекул с клетками рыхлой соединительной ткани сосочкового слоя дермы.

Региональные стволовые клетки интерфолликулярного эпидермиса (РЭпСК) и регенерация эпидермиса. В многослойных эпителиях СК расположены в базальном слое. В многослойном плоском ороговевающем эпителии кожи (эпидермисе) содержатся два вида клеток, способных к митотическому делению и играющих важную роль в регенераторных процессах: 1) редко делящиеся РЭпСК с высокими способностями к самоподдержанию и способностью к терминальной дифференцировке; 2) медленно пролиферирующие транзиторные клетки [1]. Клетки первой группы лежат на базальной мембране и тесно с ней взаимодействуют не только механически (с помощью полудесмосом), но и с помощью набора адгезионных молекул, таких как интегрины $\alpha 6$, $\beta 1$, катенины и др. Кроме того, у этих клеток имеются такие маркеры, как транскрипционные факторы Tcf-3, dN-p63 α , а также цитокератины 5 и 14.

Стволовые клетки эпидермиса характеризуются низкими митотической активностью и способностью приступать к терминальной дифференцировке, выраженной экспрессией рецепторов для белков внеклеточного матрикса (интегринов $\beta 1$), а также и адгезионной способностью. Образующимися в результате деления этих клеток формируется вторая группа (субпопуляция) способных к делению клеток – группа редко пролиферирующих транзиторных клеток эпидермиса. Последние совершают 3-5 делений и в дальнейшем приступают к терминальной дифференцировке. Митотическая активность базальных клеток зависит от толщины эпителиального пласта и контролируется гормонами и факторами роста.

Стволовые клетки эпидермиса являются родоначальницами эпидермальных пролифера-

тивных единиц (ЭПЕ), представления о которых выдвинул К.С. Поттен (1974). Согласно С.С. Potten [3], в состав ЭПЕ входят 10-11 базальных клеток, из которых примерно 7 способны к пролиферации. Остальные 3-4 клетки являются постмитотическими, кроме того, одна из них является клеткой Лангерганса, которая, как полагают, входит в состав клеток эпидермальной ниши и способна регулировать поведение ЭпРСК. В целом в состав ЭПЕ входят около 30 клеток и роговых чешуек. В составе базального слоя ЭПЕ может находиться около 6-7 РЭпСК. Согласно другим данным, клон клеток, который формируется одной РЭпСК, занимает в эпидермисе участок, в несколько раз превышающий объем одной ЭПЕ, и это может свидетельствовать о том, что доля СК в эпидермисе в несколько раз меньше, чем предполагал С.С. Potten (1974). Есть данные, что ЭпРСК способны мигрировать в соседние ЭПЕ, а также указывающие на то, что структуры, подобные ЭПЕ, могут организовываться спонтанно в культуре ткани. Выращенные в культуре ткани и пересаженные реципиенту на область раны, эпидермальные пласты в последующем также формируют во вновь образованном эпидермисе эпидермальные пролиферативные единицы, что подтверждает исследования С.С. Potten (1974) в отношении ЭПЕ [3].

При дифференцировке кератиноциты теряют контакт с базальной мембраной в результате уменьшения на плазмолеммах этих клеток количества интегринов $\alpha 6$ и $\beta 1$. Происходит также замена цитокератинов 5 и 14 на цитокератины 15 и 19. В последнее время установлено, что РЭпСК содержат транскрипционный фактор р63, который относится к семейству белков, включающих белки р53 и р73. Белок р63 является важным для морфогенеза эпидермиса. Мыши, лишенные этого белка, не способны к стратификации эпидермиса, т.е. не могут формировать его слои. Их эпидермис состоит из терминально дифференцированных кератиноцитов, расположенных на дерме.

ЭпРСК отличаются от транзитивных кератиноцитов различиями в метилировании и ацетилировании гистоновых белков хромосом, т.к. переход их к дифференцировке, который осуществляется под действием транскрипционного фактора κ -Мус, сопровождается модификациями гистонов.

В общем покрове в выделены две зоны с различными параметрами РЭпСК. В эпидермисе кожи подошвы (толстая кожа) находятся клетки с высоким содержанием тонофиламентов. Грани-

ца таких участков эпидермиса с базальной мембраной характеризуется сильной извилистостью в связи с формированием широких и глубоких эпидермальных гребешков. В таких участках эпидермиса кератиноциты с помощью своих полудесмосом обуславливают прочное прикрепление эпидермиса к дерме. На остальных участках (тонкая кожа), где эпидермис формирует узкие и менее глубокие гребешки, кератиноциты имеют относительно округлую форму без выраженных отростков. Эти клетки имеют скудную в отношении органелл цитоплазму, содержащую много меланосом, базофильное ядро и высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. Показано, что РЭпСК, выявляемые мечеными антителами к $\beta 1$ -интегрину, в толстой коже находятся на вершинах гребешков, т.е. в глубине эпидермиса, тогда как в тонкой коже – у их основания [4, 5]. Это может свидетельствовать о разной степени защищенности РЭпСК местоположением, которая зависит в том числе и от интенсивности воздействия на эпидермис механического и других экстремальных факторов. В межфолликулярном эпидермисе взрослого человека такая гетерогенность расположения РЭпСК отсутствует и все СК располагаются без видимой закономерности на вершине гребешков.

Транзитивные клетки переходят в шиповатый слой и начинают экспрессировать цитокератины 1 и 10 [1]. Вместе с базальным слоем шиповатый слой эпидермиса образуют так называемый ростковый слой Мальпиги (согласно старой терминологии). При нанесении ран кожи транзитивные клетки способны митотически делиться и участвовать в заживлении кожной раны.

В зернистом слое кератиноциты синтезируют белки филагрин и кератолинин (инволюкрин). Филагрин вызывает агрегацию тонофиламентов с образованием толстых тонофибрилл, которые формируют в будущей роговой чешуйке (корнеоците) прочный каркас, препятствующий ее деформации. При этом прекератин, синтезированный ранее, модифицируется. Его молекулы укорачиваются, а между отдельными полипептидами и внутри каждого из них образуются дисульфидные связи, что придает кератину свойство нерастворимости.

Строение кератолинина (инволюкрина) также усложняется. Он покрывает плазмолемму с внутренней стороны. В его молекулах, богатых лизином, под действием фермента транслутаминазы образуются $\epsilon(\gamma$ -глутамил)-лизиновые связи. Эти связи обеспечивают высокую прочность белка даже при действии очень сильных реагентов.

Благодаря данным связям корнеоциты (роговые чешуйки) приобретают прочную толстую (толщиной 15 нм) оболочку. Наличие такой оболочки характерно только для ороговевающего эпителия. В зернистом слое формируются также кератиносомы (гранулы Одланда), которые являются производными лизосом и содержат сложные липиды. Эти липиды выделяются в межклеточные пространства и прочно скрепляют роговые чешуйки друг с другом. Одновременно формируется защитный липидный барьер эпидермиса, препятствующий, с одной стороны, высыханию кожи и подлежащих тканей, с другой – избыточному проникновению жидкости в организм [6].

Ниши РЭпСК интерфолликулярного эпидермиса. В состав микроокружения (ниши) интерфолликулярного эпидермиса входят следующие структуры: 1) базальная мембрана; 2) клетки Лангерганса, которые, как считают, своими протяженными отростками определяют пространственную организацию ЭПЕ и могут влиять за счет кейлонов на митотическую активность РЭпСК, а также перемещение прегенитонных клеток в шиповатый слой; 3) клетки Меркеля, так же, как и клетки Лангерганса, имеющие отростчатую форму и секретирующие ряд гормонов, определяющих поведение РЭпСК; 4) меланоциты – отростчатые клетки, синтезирующие меланин, который защищает эти клетки от ультрафиолетового воздействия, других видов излучений и продуктов перекисного окисления липидов; 5) фибробласты сосочкового слоя дермы. Со стволовыми клетками фибробластов (СКФ) стволовые клетки эпидермиса постоянно обмениваются химическими сигналами. Так, они передают информацию СКФ о требуемом уровне их митотической активности, и в последующем образующиеся из СКФ фибробласты изменяют интенсивность продукции компонентов внеклеточного матрикса. Одновременно они посылают свои регуляторные сигналы РЭпСК.

В отношении продолжительности жизни РЭпСК существует мнение, что она очень велика. В опытах с повторными пересадками кожи установлено, что она может значительно превышать жизнь индивидуума. У мышей, продолжительность жизни которых равно около 3 лет, РЭпСК совершает около 100 митотических делений. С возрастом количество стволовых клеток эпидермиса уменьшается, но тем не менее, остается достаточно высоким [2].

Стволовые клетки эпителия волосяных фолликулов, потовых и сальных желез кожи (РСКВФ). В настоящее время получено много данных в отношении региональных стволовых клеток эпителия волосяных фолликулов (РСКВФ). По современному представлению, хотя они являются производными эпидермиса и в дефинитивном состоянии тесно с ним связаны как структурно, так и функционально, но, тем не менее, одновременно являются самостоятельными органами в составе общего покрова и имеют типичное органное строение. Давно известно, что при протяженных, но неглубоких травмах кожного покрова, когда межфолликулярный эпидермис отсутствует, в раневой процесс и эпителизацию раны включаются не только волосяные фолликулы, но и другие структуры общего покрова органного типа, такие как сальные и потовые железы.

В условиях нормы, при физиологической регенерации, как полагают, РСКВФ не участвуют в обновлении межфолликулярного эпидермиса. Они участвуют в регенераторном процессе этого эпидермиса при репаративной регенерации, однако после заживления и эпителизации раны РСКВФ в нем исчезают. Поэтому считается, что в коже имеются две популяции СК – РЭпСК и РСКВФ, имеющие различный генеративный потенциал. При этом последние обладают более мощными регенераторными потенциями [2].

Развитие волосяного фолликула как органа иницируется и регулируется двумя последовательными сигналами. Один из них исходит из эмбриональной дермы. Под ее влиянием формируется волосяная плакода (волосяной бугорок), который определяет место формирования будущего волоса. Паттерн (схема-образ) расположения волос регулируется градиентом промоторов и ингибиторов фолликулогенеза¹. Одним из первых сигналов фолликулогенеза является Wnt/β-катенин (Сигнальный путь Wnt/β-катенин – один из внутриклеточных сигнальных путей животных, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей; β-катенин – белок, находящийся в комплексе с кадгеринами – молекулами клеточной адгезии в клетках животных). Другими сигналами являются также секретируемые лиганды из семейства BMP (BMP, Bone Morphogenetic Protein – морфогенетический

¹Промотор – последовательность нуклеотидов ДНК, узнаваемая РНК-полимеразой как стартовая площадка для начала специфической транскрипции.

белок кости). Инактивация гена β -катенина в ходе эмбриогенеза ведет к отсутствию образования плакод волосяных фолликулов. С другой стороны, активация этого гена ведет к развитию новых волосяных фолликулов. Второй сигнал, обуславливающий развитие волосяного фолликула, также исходит из дермы и ведет к началу дифференцировки специализированных клеток, входящих в состав волосяного фолликула, а также определяет форму и полярность волоса [2].

Волосяной фолликул как структура органического уровня достаточно сложно устроен. Формирующие его клоны клеток располагаются в виде вертикальных колонок, лежащих последовательно от его наружной поверхности к мозговому веществу волоса. Наиболее наружно располагаются клетки наружного корневого влагалища, далее лежат клетки трех последовательных слоев внутреннего корневого влагалища, формирующие столбцы: клетки бледного слоя Генле, гранулосодержащего слоя Гексли и кутикулы внутреннего корневого влагалища. Внутреннее положение занимают последовательно столбцы клеток, формирующих кутикулу волоса, его корковое и мозговое вещество. Всего образуется 7 столбцов (слоев) клеток. Каждый слой (столбец) состоит из одного ряда клеток. Снаружи волосяной фолликул покрыт соединительнотканым дермальным корневым влагалищем, которое состоит из внутреннего циркулярного и наружного слоев. Таким образом, структура волосяного фолликула достаточно сложная в структурном отношении и еще более сложная в биохимическом отношении [6].

В отношении стволовых клеток волосяного фолликула ранее считали, что этими клетками являются клетки волосяной луковицы, прилегающие к дермальному сосочку. Однако в настоящее время установлено, что таковыми являются клетки, расположенные в месте прикрепления к волосяному фолликулу мышцы, поднимающей волос. Эти клетки образуют бугорок (англ. *Bulge* – бугорок, припухлость). Они редко делятся митотически и содержат 95 % всех клоногенных клеток волосяного фолликула. И только 5% их находятся в волосяной луковице. Пока еще отсутствуют эффективные методы доказательства мультипотентности клеток бугорка *in vivo*, но они получены *in vitro*.

Волосяной фолликул в течение своей жизни претерпевает 4 фазы: анагена (роста), телогена (покоя), катагена (переходная стадия от анагена к телогену) и экзогена (выпадения волос). Во время телогена, сопровождающегося постепенным

разрушением старого волоса, клетки бугорка не подвергаются апоптозу, а, наоборот, сохраняются и служат источником для развития нового волоса.

Наиболее надежными маркерами СК волосяного фолликула являются CD34, кератин 15. Еще одним кандидатом является CD200.

Таким образом, в эпителии кожи существуют две разновидности РСК. В межфолликулярном слое эпидермисе они имеют разную степень зрелости. Эпидермис организован в виде ЭПЕ, включающей стволовые, транзиторные, дифференцированные клетки и корнециты. В волосяном фолликуле имеется собственные РСК, которые обеспечивают клеточным материалом все 7 разновидностей его дифферонов: РСК бугорков и РСК луковицы. Стволовые клетки бугорков являются мультипотентными клетками и могут формировать не только все клетки волосного фолликула, но и клетки сальных желез и межфолликулярного эпидермиса [2].

Микроокружением ниш РСКВФ являются следующие структуры.

Для РСК волосяной луковицы в области бугорка: 1) базальная мембрана эпителия; 2) двуслойное дермальное влагалище 3) фибробласты-фибробласты, 4) макрофаги, 5) адипоциты жировой ткани; себоциты сальных желез 6) межклеточное вещество (внеклеточный матрикс).

Для СК волосяных луковиц: 1) базальная мембрана эпителия; 2) меланоциты волосяной луковицы; 3) фибробласты сосочка волоса; 4) межклеточное вещество соединительной ткани сосочка.

Регионарные стволовые клетки (РСКР) многослойного плоского неороговевающего эпителия роговицы глаза.

Многослойный эпителий роговицы глаза отличается от других неороговевающих эпителиев тем, что, во-первых, он расположен на утолщенной базальной мембране (передняя пограничная мембрана Боумана). Во-вторых, под этим эпителием располагается не собственная пластинка из рыхлой соединительной ткани, а собственное вещество роговицы, построенное из плотной оформленной соединительной ткани и не содержащее сосудов. В связи с этим, во-первых, трофика этого эпителия осуществляется из его периферических отделов, т.е. из области лимба, где имеются кровеносные сосуды. Во-вторых, в основной части роговицы отсутствуют митотически делящиеся клетки, для которых условия не являются опти-

мальными в соответствии с первым свойством. Считалось, что регенерация роговицы происходит из клеток лимба – зоны, находящейся на границе между зоной дифференцированных клеток эпителия роговицы и зоной, покрытой многослойным плоским неороговевающим эпителием конъюнктивы, покрывающей склеру. Это было постулировано М. Дэвенджером и А. Эвенсенем (1971) и доказано с помощью тимидиновой метки. Оказалось, что РСКР находятся в базальном слое эпителия лимба на ограниченном пространстве и имеют малый размер. В 2005 г. была описана ниша стволовых клеток эпителия, которая названа эпителиальной криптой. Именно здесь эпителиоциты, которые располагаются в базальном слое эпителия крипты лимба, содержат стволовые клетки. Для них характерны следующие признаки: 1) наличие белка ABCG2, α -изоформы белка р63, виментина, интегрин $\alpha 9$; 2) наличие цитокератина 19; 3) наличие кадгерина N, который экспрессируется также и на меланоцитах лимба и при культивировании *in vitro* исчезает. Считается, что эта молекула клеточной адгезии является важным компонентом закрепления РСКР в нише. В то же время, дифференцированные клетки центральных участков роговицы экспрессируют инволюктин, коннексин 43, а также цитокератины 3 и 12 [2].

В состав ниши региональных стволовых клеток роговицы входят: 1) соседние более дифференцированные клетки эпителия; 2) меланоциты, которые защищают СК от неблагоприятных факторов внешней среды; 3) базальная мембрана эпителия лимба; 4) клетки подлежащей РСТ; 5) межклеточное вещество РСТ лимба.

Культивирование РСКР имеет большое практическое значение, поскольку они могут быть использованы для восстановления целостности роговицы при повреждениях. В этом случае производится биопсия небольших участков лимба (примерно 2x2 мм) и выделенные клетки высеваются на культуральную среду. Метод впервые предложил Дж. Пеллегрини (1997). С тех пор подобное лечение поражений роговицы используется достаточно широко, его успех составляет 75% [2].

Регионарные стволовые клетки эпителия желудка и кишки (РСКЖ и РСКК). Эпителий желудка является однослойным столбчатым железистым эпителием. К эпителиальным структурам слизистой оболочки желудка (СОЖ) отно-

сятся также простые трубчатые железы, которые с покровным эпителием образуют структурное и функциональное единство. Наблюдается переход покровного эпителия слизистой оболочки в эпителий желез, которые в количестве около 5 окружают каждую желудочную ямку (крипту) и открываются в нее. Ямки являются результатом погружения покровного эпителия слизистой оболочки в ее собственную пластинку. В связи с этим покровный эпителий СОЖ состоит из двух зон: зоны валиков, расположенных между ямками, и ямочного эпителия, который, в свою очередь, тесно связан с эпителием желез.

РСКЖ являются родоначальниками как эпителиоцитов покровного эпителия, так и эпителия желез. Эти клетки находятся в перешейках и шейках собственных желез. Обновление покровного эпителия СОЖ осуществляется с высокой скоростью – за 3-4 сут у мышей и 4-6 сут – у человека. Индекс включения тимидиновой метки, свидетельствующий об интенсивности синтеза ДНК клетками перешейка желез, чрезвычайно высок: за 1 мин метку включают около 30 клеток эпителия данной области желез. Основная часть клеток, включивших метку (85%), направляется в сторону эпителия ямок и валиков и здесь замещает стареющие и погибающие апоптозом клетки, которые подвергаются эксфолиации.

Эпителий желез обновляется медленнее, от нескольких недель до нескольких месяцев (от 30 до 200 дней) в зависимости от разновидности клеток, которые подлежат замене. Наиболее многочисленные главные железы желудка, располагающиеся в его дне и теле, содержат следующие разновидности клеток: главные, продуцирующие ферменты; париетальные, секретирующие соляную кислоту, бикарбонаты и внутренний фактор Кастла; добавочные слизистые клетки (мукоциты); эндокринные клетки нескольких разновидностей (около 10), продуцирующие полипептидные гормоны и аутокоиды (местные гормоны, или биогенные амины); в железах находятся и сами РСКЖ. При регенерации эпителия желез потомки РСКЖ мигрируют в сторону дна желез и формируют количество линий дифференцировки, соответствующих количеству разновидностей клеток. Завершившие свой жизненный цикл клетки желез погибают *in situ* апоптозом, их фрагменты фагоцитируются соседними клетками. Возможность самообновления дифференцированных клеток желез в настоящее время отрицается [7].

Ниши РСКЖ. Факторы, защищающие РСКЖ от действия вредных факторов внешней среды. Защита этих клеток от вредных факторов внешней среды осуществляется: 1) наличием в цитоплазме СК определенного количества слизи; 2) местоположением – клетки спрятаны в толщу собственной пластинки слизистой оболочки (по данным Л.И. Аруина (1987)), СК эпителия желудка находятся в шейке желез и в эпителии дна ямок, прилежащем к шейке; в этих зонах обнаруживаются все клетки в состоянии митотического деления и клетки, синтезирующие ДНК); 3) наличие в геноме клеток «гена бессмертия» *bcl-2* и отсутствие гена *p53*. Ген «бессмертия» препятствует гибели клетки путем апоптоза. Наличие этого гена в любой клетке обеспечивает такое ее качество, как долгожительство. Для эпителия желудка это особенно важно, ибо он находится в условиях постоянного действия неблагоприятных факторов, из которых наиболее агрессивными являются фермент пепсин и соляная кислота, создающая кислую среду желудочного сока с pH 2,0.

Микроокружение герминативной зоны (ниши) в желудке имеет свои особенности. Только здесь с помощью сканирующего электронного микроскопа на разломах видны соединительнотканые волокна, которые фиксируют эту зону. Эта зона очень богата кровоснабжается, в результате чего создаются благоприятные условия микроциркуляции, обеспечивающей оптимальные условия пролиферации и дифференцировки. РСКЖ тесно контактируют с клетками покровного эпителия (железистыми слизистыми клетками), а также с главными, париетальными и эндокринными клетками желез. Они взаимодействуют также с миофибробластами рыхлой соединительной ткани (перикрипальные миофибробласты, см. ниже). Стромально-паренхиматозные взаимоотношения обеспечиваются взаимодействием адгезивных молекул межклеточного матрикса и интегриновых рецепторов клеток. Распределение молекул адгезии по оси желудочных желез существенно влияет на клеточную кинетику. Так, менее вязкие и более текучие ламинин и тенаascin преобладают в зонах с повышенной миграцией клеток, тогда как более вязкие Е-кадгерин и фибронектин – в зоне концевых отделов желез с низким темпом миграции клеток. Этим обусловлено и их влияние на процессы пролиферации и дифференцировки. Такие составные компоненты межклеточного вещества, как Е-кадгерин и коллаген IV, подавляют миграцию клеток вне генеративных зон, создавая

условия для их дифференцировки, не воздействуя на процессы пролиферации. Е-кадгерин используется для построения плотных межклеточных контактов. Роль его в норме мало изучена. Он препятствует обратной диффузии кислот (но не щелочей) из просвета желудка.

РСКЖ присущи характерные структурные и метаболические характеристики. Они имеют небольшие размеры, высокое ядерно-цитоплазматическое отношение. В клетках содержится большое количество свободных рибосом и полирибосом, мало митохондрий и элементов гранулярной эндоплазматической сети. В клетках выявляются гликопротеины и гликозаминогликаны, обладающие протективным действием в отношении соляной кислоты, повышение содержания которой в желудочном соке ведет к увеличению в РСКЖ включений слизи.

Из генеративной зоны коммитированные клетки мигрируют в двух направлениях: одни – в сторону покровного эпителия, замещая там стареющие и погибающие апоптозом эпителиоциты, другие же направляются в сторону собственных желез, дифференцируясь во все разновидности зрелых клеток этих желез. Впервые это установили S. Tamura с.а. (1983). Как показал Д.Н. Крофт (1977), с поверхности желудочных валиков (участки слизистой оболочки, находящиеся между соседними ямками и выступающие в просвет органа) в полость желудка слущивается до полумиллиона погибших покровных эпителиоцитов за одну минуту. Вместе с тем, локализация участков отторжения клеток в покровном эпителии желудка носит мозаичный характер и редко обнаруживается на гистологических препаратах. Интенсивность отторжения зависит от наличия или отсутствия повреждающих факторов. Так, введение в полость желудка 40% этанола экструдия увеличивается примерно в 25 раз, тогда как то же количество алкоголя в сочетании с соляной кислотой невысокой концентрации – в 230 раз, что ведет к развитию эрозий. Инволютивно измененные эпителиоциты могут погибать и *in situ*, т.е. на месте, не подвергаясь экструдии. Такие клетки могут фагоцитироваться соседними клетками эпителия или макрофагами. У человека показатель обновления покровного эпителия равен 38 клеткам на одну ямку [7]).

Если около 30 лет назад считали, что клетки эпителия главных желез желудка могут развиваться по двум путям (из недифференцированных и коммитированных клеток-предшественников,

а также путем самообновления; последний путь играет гораздо меньшую роль в поддержании тканевого гомеостаза), то в настоящее время твердо установлено, что главные, париетальные, добавочные клетки и все разновидности эндокриноцитов эпителия желез желудка формируются из недифференцированной стволовой клетки, локализуемой в области крипт (шейка и перешеек желез) путем деления этой клетки и последующей дифференцировки ее потомков.

Регуляция активности РСКЖ в нишах.

Регуляция поведения стволовых клеток желудка регулируется как с помощью механизмов паракринии, так и эндокринии. В паракринии важную роль играют собственные гормоны и аутокоиды желудочных желез, продуцируемые различными видами эндокриноцитов, которых в железах насчитывается не менее 10. Эти гормоны часто оказывают противоположный эффект на митотическую активность и другие формы поведения РСКЖ.

Так, гастрин непосредственно стимулирует митотическую активность клеток-предшественниц фундальных желез, усиливая в них синтез ДНК. Его гиперпродукция может привести к гиперплазии слизистой оболочки фундального отдела желудка. Гастрин синтезируется G-эндокриноцитами желез тела и дна желудка. Другой гормон, соматостатин, выделяемый D-клетками, подавляя секрецию гастрина и ряда биологически активных веществ (аутокоидов), опосредованно подавляет и пролиферативные процессы в популяции стволовых клеток. Кроме того, блокируя митозы СК и удлиняя тем самым фазу покоя (G0) клеточного цикла, соматостатин создает благоприятные условия для дифференцировки данных клеток.

Самую многочисленную группу индукторов пролиферации и дифференцировки клеток образуют факторы роста. К ним относятся фактор роста (эпидермиса, ФРЭ, EGF), трансформирующий фактор роста α и β (ТФР- α , - β ; TGF- α , β). Инсулиноподобный фактор роста (ИФР, IGF) усиливает клеточную пролиферацию и угнетает процессы дифференцировки. Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) обладает прямо противоположным действием. Он ингибирует клеточную пролиферацию и способствует дифференцировке клеток. Фактор роста эпидермиса продуцируется слюнными железами и стимулирует как пролиферацию, так и дифференцировку клеток. TGF- α выявляется на мембранах тубуло-везикулярного

комплекса париетальных клеток и в цитомембранах главных клеток. Он способствует подавлению секреции соляной кислоты и одновременно является сильным митогеном, участвуя в заживлении язв слизистой оболочки желудка. Блокирование активности париетальных клеток приводит к нарушению процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка. Таким образом, вырабатывая факторы роста, париетальные клетки способствуют созданию в нише РСКЖ оптимальных условий, необходимых для нормального обновления эпителия желудка.

EGF и TGF- α обладают вазодилатирующими свойствами, способствуя ангиогенезу в области язвенного дефекта и усиливая репаративные процессы. Однако во всех случаях рака желудка независимо от его гистологического типа увеличение экспрессии рецепторов к EGF на раковых СК стимулирует их пролиферацию.

Фактор роста гепатоцитов (ФРГ, HGF) также участвует в регуляции функционального состояния РСКЖ. Он вырабатывается активированными миофибробластами в собственной пластинке слизистой оболочки желудка.

К недавно открытым регуляторам клеточного цикла относится и семейство треофиловых пептидов TFF1(pS2) и TFF2, получивших свое название из-за своеобразной трехлопастной структуры молекул. Пространственная структура треофиловых пептидов представляет собой три петли, состоящие из полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками. Они продуцируются секреторными клетками покровного эпителия слизистой оболочки желудка и кишки в норме, но их продукция многократно возрастает при образовании дефекта эпителиального пласта. Треофиловые пептиды участвуют в процессах клеточной дифференцировки и локализуются преимущественно в слизистой оболочке антрального отдела желудка и дуоденальных (бруннеровых) железах [8].

Все треофиловые пептиды существенно замедляют рост опухолевых клеток. Эти вещества высоко устойчивы к действию пищеварительных ферментов и оказывают регуляторные воздействия только тогда, когда находятся в просвете желудочно-кишечного тракта. Они присутствуют и в плазматических мембранах эндокриноцитов желудочно-кишечного тракта, включаются в состав их гранул и вместе с ними секретируются в собственную пластинку слизистой оболочки. Значение этого регуляторного механизма пока не изучено. Совместное действие факторов роста по-

звolyет оптимизировать регенераторный процесс в слизистой оболочке.

Белками, контролирующими процессы пролиферации и дифференцировки, являются также белки-регуляторы апоптоза. Одним из таких белков является белок, кодируемый геном апоптоза p53. Он также называется p53-белком. Этот белок вырабатывается в фазе G2 клеточного цикла при нарушениях (повреждениях) в структуре ДНК и предотвращает патологическую репликацию ее в синтетическом периоде S. Таким образом, этот белок обладает явными антионкогенными свойствами и обнаруживается в ядре в течение G2- и S- фаз клеточного цикла. Натуральный ген p53 называют «диким». В то же время, при его мутации он приобретает свойства усиливать рост опухолей.

Ген bcl-2 кодирует белок с аналогичным обозначением. Этот белок подавляет апоптоз через блокаду кальциевых каналов клеточных мембран, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток. Местом его локализации в клетке являются внутренние мембраны митохондрий и ядро клетки [8]. В эпителии желудка «ген бессмертия» присутствует, и это наряду с положительным (способствует выживанию клеток эпителия в условиях действия неблагоприятных факторов) имеет и отрицательный эффект: выживающие мутировавшие клетки становятся источником злокачественных опухолей.

Регионарные стволовые клетки кишечника (РСКК). Однослойный столбчатый каемчатый эпителий кишечника в тонкой кишке покрывает ворсинки и выстилает крипты, тогда как в толстой кишке он выстилает лишь крипты и покрывает узкие валики между ними. В связи с этим имеются особенности клеточного состава эпителия на протяжении кишечного тракта. Во-первых, имеются различия в качественном составе эпителия ворсинок и крипт тонкой кишки: если на поверхности ворсинок он состоит из каемчатых, бокаловидных и эндокринных клеток, то в эпителии, выстилающем крипты, добавляются недифференцированные бескаемчатые и экзокриноциты с ацидофильной зернистостью (клетки Панета). Во-вторых, крипты толстой кишки также отличаются по клеточному составу от крипт тонкой кишки. В эпителии, выстилающем их, клетки Панета обнаруживаются только в аппендиксе, слепой и восходящей ободочной кишках, в остальных отделах отсутствуют. Количество других клеток также отличается своими особенностями: уменьшено

число эндокриноцитов и каемчатых клеток, тогда как количество бокаловидных клеток существенно преобладает. Это отражается и на количестве, и расположении недифференцированных стволовых клеток. В тонкой кишке эти клетки занимают четвертый ряд, считая вверх от дна крипты, тогда как в толстой кишке там, где клетки Панета отсутствуют, РСКК лежат прямо на дне крипты.

В эксперименте подсчитано, что количество стволовых клеток на одну крипту составляет около 60. Эти клетки обладают различной радиочувствительностью. Поэтому считается, что популяция РСКК является неоднородной и в митотический цикл могут вступать клетки, уже находящиеся на разных этапах дифференцировки [2]. Эти клетки затем дифференцируются во все другие клетки эпителия кишки. На химерных мышках было установлено, что эпителий крипт образуется потомками одной стволовой клетки, тогда как эпителий ворсинок – потомками нескольких СК из соседствующих с каждой ворсинкой крипт (у крыс на одну ворсинку приходится 30, у мышей – 11, у человека – 5-6 крипт).

Механизмы миграции энтероцитов по ворсинкам до конца не изучены. Предполагаются несколько возможных способов их перемещения: 1) пассивное перемещение за счет роста делящихся клеток; 2) пассивный транспорт за счет деятельности перикрипальных и субэпителиальных миофибробластов; 3) пассивное перемещение за счет сокращения мышечной оболочки кишки и мышечной пластинки слизистой оболочки; 4) активное перемещение за счет собственного цитоскелета [9, 10].

В настоящее время большое внимание уделяется перикрипальному и субэпителиальному миофибробластам [8]. Перикрипальные миофибробласты окружают крипты и в верхних ее отделах переходят в субэпителиальные миофибробласты, которые тесно прилегают к базальной мембране эпителия.

В слизистой оболочке органов ЖКТ миофибробласты обнаружены преимущественно в зоне локализации эпителиальных стволовых клеток. Сначала были описаны перикрипальные миофибробласты (второе название – субэпителиальные фибробласты). Затем аналогичные клетки обнаружены в желудке, где они формируют муфту вокруг перешейков желез. Эта особенность была замечена русским патологом В.Г. Гаршиным (1939). Он предположил, что зоны расположения эпителиальных СК – дно желудочных ямок и перешейков желез и дно кишечных крипт – окружены особы-

ми соединительнотканными клетками, контролирующими их самоподдержание, пролиферацию и дифференцировку в определенные клеточные типы. Позднее эта гипотеза была подтверждена и детализирована благодаря работам в сфере генетики и молекулярной биологии, продемонстрировавшим, что важнейшей клеткой микроокружения стволовой эпителиальной клетки ЖКТ является миофибробласт. Показано, что миофибробласты формируют микронишу для эпителиальных СК, регулируя их самоподдержание, выживание и пролиферацию [8]. Эти клетки имеются в собственной пластинке слизистой оболочки вблизи крипт, в меньшем количестве – в межкрипальных валиках (гребешках) слизистой оболочки толстой кишки и в ворсинках тонкой кишки. Эти клетки имеют отростчатую форму и в собственной пластинке слизистой оболочки своими отростками соединяются в единую систему – структурно-функциональный ложный синцитий. Между отростками клеток находятся проводящие контакты, называемые фибронексусами, а также плотные контакты. Отростки этих клеток связаны также аналогичными контактами с перипитами гемомикроциркуляторного русла. Установлены также контакты отростков клеток с нервными терминалями и базальной мембраной эпителия. При этом отростки миофибробластов могут заходить в фенестры эндотелиоцитов, а также пронизывать субэпителиальную ретикулярную пластинку и проникать отростками к базальной мембране, которая имеет многочисленные фенестры. На этих фенестрах отростки миофибробластов формируют окончания в форме площадок. Под действием ацетилхолина клетки синтезируют простагландины, активирующие слизееобразование и секрецию бикарбонатов, а также цитопротекторы и вазодилирующие факторы. Они секретируют также коллаген IV, декорин, синдиан, ламинин и нидоген, гепарансульфат протеогликанов. За счет этих веществ миофибробласты способны модулировать дифференцировку эпителия [8].

Субэпителиальные миофибробласты, как оказалось, способны мигрировать вдоль оси «ворсинка-крипта». Эти клетки имеют, как и стволовые клетки ЖКТ, цикл «пролиферация-миграция-дифференцировка-апоптоз». Осуществив несколько делений, они мигрируют в течение 2-4 дней вдоль базальной мембраны эпителия в сторону ворсинки, претерпевая дифференцировку, после чего исчезают, очевидно, подвергаясь апоптозу. Во время миграции изменяется форма миофибробластов.

Перикрипальные миофибробласты имеют дисковидную форму, а по мере миграции в сторону ворсинки становятся отростчатыми. Они блокируют антагонисты ростовых сигналов и апоптоз стволовых клеток. Данный феномен связывают с продукцией миофибробластами специфического спектра регуляторов (факторов роста и сигнальных молекул), включая фактор роста гепатоцитов, фактор роста кератиноцитов, другие сигнальные молекулы. Кроме того, миофибробласты оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию прогениторов покровного эпителия в ответ на повреждение, что создает условия для активного участия миофибробластов в заживлении дефектов слизистой оболочки.

Между эпителием и миофибробластами формируются тесные взаимодействия, основанные на взаимной индукции. Так, миофибробласты продуцируют гепатоцитарный и эпидермальный ростовые факторы, а рецепторы к ним экспрессируются только в эпителиальных клетках. С другой стороны, TGF β и трефолиновые пептиды (см. ниже), вызывающие активацию миофибробластов, продуцируются эпителиальными клетками. Благодаря этим взаимодействиям миофибробласты являются мощными стимуляторами пролиферации прогениторных клеток эпителия, обеспечивая ускорение их миграции и закрытие дефекта слизистой оболочки (эрозии, язвы) монослоем эпителиальных клеток.

Оказалось, что вся система перикрипальных (субэпителиальных) миофибробластов связана с системой миофибробластов, расположенных в подслизистой и мышечной оболочках. Эти так называемые интерстициальные пейсмекерные миофибробласты так же, как и перикрипальные (субэпителиальные), с одной стороны, связаны друг с другом в трехмерную сеть с помощью фибронексусов, а с другой стороны – с сетью перикрипальных миофибробластов и, наконец, с гладкими миоцитами мышечной оболочки. Эта сократительная система непрерывно располагается по всей длине ЖКТ. Предполагается, что она может участвовать в перемещении стволовых клеток ЖКТ [11].

Литература

1. Попов, Б. В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток : учеб.-метод. пособие / Б. В. Попов. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 319 с.
2. Биология стволовых клеток и клеточные технологии : в 2 т. / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2009. – 2 т.
3. Potten, C. S. The epidermal proliferative unit: possible role

- of the central basal cell / C. S. Potten // Cell.Tissue Kinet. – 1974 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 77–88.
4. Lavker, R. M. Heterogenity in epidermal basal keratinocytes: morphological and functional correlation / R. M. Lavker, T. T. San // Science. – 1982 Mar. – Vol. 215, N 4537. – P. 1239–1241.
 5. Lavker, R. M. Epidermal stem sells / R. M. Lavker, T. T. San // J. Invest. Dermatol. – 1983 Jul. – Vol. 81, N 1. – P. S121–127.
 6. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих / В. Е. Соколов [и др.]. – М. : Наука, 1988. – 280 с.
 7. Аруин, Л. И. Желудок / Л. И. Аруин // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : руководство / под ред. Д. С. Саркисова. – М. : Медицина, 1987. – С. 196–220.
 8. Аруин, Л. И. Тонкая кишка / Л. И. Аруин // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : руководство / под ред. Д. С. Саркисова. – М. : Медицина, 1987. – С. 220–224.
 9. Аруин, Л. И. Толстая кишка / Л. И. Аруин // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : руководство / под ред. Д. С. Саркисова. – М. : Медицина, 1987. – С. 225–248.
 10. Баринов, Э. Ф. Гастроинтестинальные миофибробласты – роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 9–18.
 11. Basson, M. D. Gut mucosal healing: is the science relevant? / M. D. Basson // Am. J. Pathol. – 2002 Oct. – Vol. 161, N 4. – P. 1101–1105.

Поступила 12.12.2017 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Popov BV. Introduction into cell biology of stem cells: ucheb-metod posobie. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2010. 319 p. (In Russ.)
2. Pal'tsev MA, red. Stem cell biology and cell technology: v 2 t. Moscow, RF: Meditsina; 2009. 2 t. (In Russ.)
3. Potten CS. The epidermal proliferative unit: passible role of the central basal cell. Cell Tissue Kinet. 1974 Jan;7(1):77–88.
4. Lavker RM, San TT. Heterogenity in epidermal basal keratinocytes: morphological and functional correlation. Science. 1982 Mar;215(4537):1239–41.
5. Lavker RM, San TT. Epidermal stem sells. J Invest Dermatol. 1983 Jul;81(1):S121–7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12540880
6. Sokolov VE, Skurat LN, Stepanova LV, Sumina EB, Shayuadash SA. A study guide to the skin of mammals. Moscow, RF: Nauka; 1988. 280 p. (In Russ.)
7. Aruin LI. Stomach. V: Sarkisov DS, red. Strukturnye osnovy adaptatsii i kompen-satsii narushennykh funktsii: rukovodstvo. Moscow, RF: Meditsina; 1987. P. 196–220. (In Russ.)
8. Aruin LI. The small intestine. V: Sarkisov DS, red. Strukturnye osnovy adaptatsii i kompensatsii narushennykh funktsii: rukovodstvo. Moscow, RF: Meditsina; 1987. P. 220–4. (In Russ.)
9. Aruin LI. Large intestine. V: Sarkisov DS, red. Strukturnye osnovy adaptatsii i kom-pensatsii narushennykh funktsii: rukovodstvo. Moscow, RF: Meditsina; 1987. P. 225–48. (In Russ.)
10. Barinov EF, Sulaeva ON. Gastrointestinal myofibroblast – role in the regulation of physiological activity and reparation of gastro-intestinal tract. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2010;20(3):9–18. (In Russ.)
11. Basson MD. Gut mucosal healing: is the science relevant? Am J Pathol. 2002 Oct;161(4):1101–5. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64385-4

Submitted 12.12.2017

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Лебедева Е.И. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Грушин В.Н. – к.в.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кичигина Т.Н. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Соболевская И.С. – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Пилипенко Н.Н. – старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Колмогоров В.И. – старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

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;

Grushin V.N. – Candidate of Veterinary Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kichigina T.N. – – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Sobolevskaya I.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pilipenko N.N. – senior lecturer of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kolmogorov V.I. – senior lecturer of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, 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 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.

ДИНАМИЧЕСКИЕ ТРЕНДЫ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ: ОПЫТ РАБОТЫ

ПЕТУХОВ В.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 125-130.

DYNAMIC TRENDS OF THE EDUCATIONAL SYSTEM OF THE ADVANCED TRAINING: SERVICE EXPERIENCE

PETUKHOV V.I.

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

Vestnik VGMU. 2018;17(1):125-130.

Резюме.

Цель – оценить целесообразность краткосрочных курсов повышения квалификации и обосновать оптимальные сроки такого обучения в зависимости от квалификации обучающихся.

Материал и методы. За период с 2008 по 2016 гг. повышение квалификации прошло 1695 врачей хирургического профиля и 56 врачей-неврологов и врачей общей практики. За время работы сотрудниками кафедры было создано или существенно переработано в соответствии с новыми требованиями и предложениями курсантов более 25 программ.

Результаты. Первоначально курсы повышения квалификации были рассчитаны на 288 часов (2 месяца). Новый этап в развитии кафедры наступил в 1998 году. Были созданы новые, оригинальные программы, не существовавшие ранее на территории Республики Беларусь. Основными источниками информации для организации новых курсов или внесения корректив в имеющиеся программы являются: приказы и распоряжения МЗ РБ; заявки Управлений здравоохранения; анализ деятельности хирургической службы; анализ популярности курса; анализ анкет слушателей.

Это и определило дальнейшее направление кафедры на формирование монотематических программ по наиболее актуальным в данный момент проблемам хирургии продолжительностью от 72 до 144 часов. Переработка программ осуществляется каждые два года. Анкетирование слушателей производится однократно по завершении курса, при этом анкета анонимна и заполняется после сдачи экзамена. Анализ востребованности курсов повышения квалификации, а также анализ анкет слушателей, касающихся оценки разных сторон организации учебного процесса, позволяют оперативно реагировать на общественно значимые запросы практического здравоохранения. Заключение. Подготовка и проведение кратких монотематических курсов повышения квалификации весьма целесообразны.

Ключевые слова: повышение квалификации, краткосрочные курсы, практическая польза.

Abstract.

Objectives. To assess the expediency of short-term refresher courses and to substantiate the optimal period of such training depending on the qualification of students.

Material and methods. During the period from 2008 to 2016 inclusive 1659 surgeons as well as 56 neurologists and general practitioners have improved their qualification. During this time the staff members of the department have elaborated or thoroughly revised in line with new requirements and students' proposals more than 25 curricula.

Results. Initially refresher courses were designed for 288 academic hours (2 months). A new stage in the development of the department occurred in 1998. New, original curricula that had not existed previously on the territory of the Republic of Belarus were created. The main sources of information for the organization of new courses or the adjustment of the

existing curricula are: regulations and orders of the Belarusian Ministry of Public Health; applications of the public health authorities; the analysis of the activities of the surgical service; the analysis of the popularity of the courses; the analysis of the students' questionnaires. This predetermined the future trend of the department to elaborate monothematic curricula on the most relevant at the given moment problems in surgery of the duration from 72 to 144 academic hours. The curricula are thoroughly revised every two years. A survey of the students is conducted once, upon completion of the course, the questionnaire is completely anonymous and is filled in after passing the exam. The analysis of the demand for refresher courses as well as that of the students' questionnaires, concerning the evaluation of various aspects of the educational process allows to promptly react to socially important requirements of practical health service.

Conclusions. The elaboration and realization of short-term monothematic refresher courses are highly expedient.

Key words: refresher training, short-term courses, practical value.

Медицина как отрасль человеческой культуры в течение двадцатого и начала 21 веков стремительно меняет свой статус в соответствии с кардинальными переменами в социальной и культурной жизни общества. На протяжении многих веков медицина была отраслью, стоящей несколько в стороне от, строго говоря, науки и потому не только именовалась, но и была по сути своей, «врачебным искусством». Только в двадцатом веке, да и то не в самом его начале, в медицине появилось множество специальных научных исследований, которые врачу необходимо было усвоить. Обладание обширными знаниями в своей узкой специальности, в смежных дисциплинах и в целом в отрасли (медицине) позволяло врачу быть успешным в практической деятельности. Этот период развития медицины можно охарактеризовать как «высокоинтеллектуальную профессию». Конец 20 века и начало 21 века существенным образом изменили многие позиции в обществе. Накопление знаний приобрело лавинообразный характер. Знать все в медицине стало попросту невозможно. Овладение общими сведениями стало доступным широкому кругу людей. А что же врач? Ему оставалось только достаточно глубоко усвоить общие принципы функционирования человеческого организма, а затем выбрать себе поле деятельности, в котором он будет точно знать, какие действия ему необходимо произвести, чтобы получить оптимальный результат. Иными словами, начиная с конца 20 века медицина стремительно превращается в «технологию». В этом нет ничего драматического, это запрос современного общества. При этом общество должно быть готовым к тому, что ему следует соответствующим образом изменить свои требования к врачу. От врача уже нельзя требовать «душевности» как от представителя «врачебного искусства», где взаимоотношения врача и пациента порой значили больше, чем «примоч-

ки», «припарки» и «guttas», назначаемые пациенту. От него также нельзя требовать и «бессонных ночей с мучительными раздумьями о том, что же происходит с его пациентом», как это происходило с хорошим врачом, представителем «высокоинтеллектуальной профессии». Общество может потребовать от него только добросовестного исполнения протокола лечения и безупречного владения техническими приемами, которые он как представитель той или иной узкой медицинской профессии обязан уметь выполнять.

В этой аспекте нам представляется интересным наш опыт работы со слушателями факультета повышения квалификации и переподготовки кадров ВГМУ на кафедре хирургии.

Цель работы – оценить целесообразность краткосрочных монотематических курсов повышения квалификации и обосновать оптимальные сроки такого обучения в зависимости от квалификации обучающихся.

Материал и методы

Кафедра хирургии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров была организована в Витебском государственном медицинском институте в августе 1990 года. Только за период с 2008 по 2016 гг. повышение квалификации прошли 1659 врачей хирургического профиля и 56 врачей-неврологов и врачей общей практики. За время работы сотрудниками кафедры было создано или существенно переработано в соответствии с новыми требованиями более 25 программ.

Результаты и обсуждение

Первоначально сотрудниками кафедры были подготовлены методические материалы для двух циклов усовершенствования: «Акту-

альные вопросы хирургии» и «Актуальные вопросы хирургии и эндоскопии». Учитывая статус института, который в то время находился в ведении МЗ СССР, география рассылки путевок была очень широкой. На кафедре занимались слушатели из всех регионов огромной страны, включая Камчатку и Среднюю Азию. Курсы повышения квалификации были рассчитаны на 288 часов (2 месяца). Особенно популярен был курс «Актуальные вопросы хирургии и эндоскопии», так как в те годы началось широкое распространение эндоскопических методов диагностики и лечения и ощущалась острая нехватка мест, где можно было получить практические навыки владения эндоскопическим оборудованием. Надо при этом отметить, что кафедра для проведения этого курса была оснащена несколькими новыми эндоскопическими аппаратами и при проведении занятий не зависела от наличия и использования большого оборудования.

Новый этап в развитии кафедры наступил в 1998 году. Сотрудниками кафедры был проанализирован опыт работы крупнейших образовательных центров последипломной подготовки Москвы, Санкт-Петербурга, Киева, Харькова, Минска, изучены современные подходы к формированию образовательных программ. Этот опыт был обобщен. Были созданы новые, оригинальные программы, не существовавшие ранее ни в Республике Беларусь, ни на территории СНГ.

Отличительной особенностью этих программ стал учет многих факторов, в том числе изменившегося государственного статуса страны [1], материальных возможностей потенциальных обучающихся, а главное, хорошее знание сотрудниками кафедры проблем хирургической службы области. Это и определило дальнейший курс кафедры на формирование монотематических (посвященных теории и отработке практических навыков по отдельным конкретным разделам хирургии) программ по наиболее актуальным в данный момент проблемам хирургии продолжительностью от 72 до 144 часов [2]. Кроме того, учитывая монотематичность циклов, несмотря на высокую квалификацию преподавательских кадров на кафедре, было принято решение, что каждый курс будет представлен одной группой, и он будет преимущественно закреплен за тем преподавателем, который непосредственно занимается этой проблемой. В итоге появились такие курсы повышения квалификации, как:

Инфекция в хирургии – 1 месяц;

Основы малоинвазивной хирургии – 1 месяц;

Диагностика и лечение перфоративной язвы желудка и 12-перстной кишки – 2 недели;

Диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы – 2 недели;

Диагностика и лечение острого холецистита – 2 недели;

Диагностика и лечение острой и хронической артериальной недостаточности – 2 недели;

Организация хирургической помощи – 2 недели.

Все курсы оказались весьма востребованными, в том числе и два первых, несмотря на то, что продолжительность их была 1 месяц. Востребованность их оказалась велика, кроме всего прочего и потому, что они проводились не всеми сотрудниками кафедры понемногу, а были закреплены за кураторами направлений и проводились на базах специализированных отделений. Курс «Инфекция в хирургии» на базе Республиканского центра с аналогичным названием, цикл «Основы малоинвазивной хирургии» на базе отделения малоинвазивной хирургии, которое функционировало на тот момент в Витебской областной клинической больнице. Таким образом, основным девизом кафедры после довольно продолжительного и успешного периода работы является принцип «следи за новым и успевай реагировать». Актуальность проблемы и возможность быстро ее воплотить в программу обучения, насыщенную способами и приемами овладения практически навыками, являются приоритетом кафедры при составлении новых программ [4].

Так в последующие годы появились или были восстановлены в прежнем объеме:

1. Практическая флебология с основами флебосклерозирующей терапии.

2. Травма груди.

3. Сочетанные травмы грудной, брюшной полостей и таза.

4. Диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы.

5. Современные методы лечения грыж брюшной стенки.

6. Хирургическое лечение пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

7. Малоинвазивные и лазерные технологии в лечении хронических заболеваний вен.

8. Гнойные заболевания легких и плевры.

9. Оказание травматологической помощи в амбулаторных условиях.

10. Общие вопросы трансплантации органов и тканей.

11. Малоинвазивная хирургия заболеваний печени и поджелудочной железы.

12. Диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы.

13. Инфекция в хирургии.

При этом при проведении двух последних курсов мы вернулись к четырехнедельной программе из-за большого объема материала, на что неоднократно указывали наши слушатели при заполнении анкет. На нашей кафедре проводятся беседы со слушателями, которые позволяют выявить потребности практических врачей в получении новых сведений и умений. Это один из основных критериев, которыми руководствуется кафедра при коррекции программ в течение срока их функционирования, а затем при подготовке новых программ.

Основными источниками информации для организации новых курсов или внесения корректив в имеющиеся программы являются:

1. Приказы и распоряжения МЗ РБ, в которых содержится либо прямое указание на формирование нового курса, либо предложение, основанное на приоритете ВГМУ в данном вопросе.

2. Заявки Управления здравоохранения по проведению какого-либо специфического курса, при появлении проблемы, которую Управление считает возможным ликвидировать путем повышения квалификации работников здравоохранения районного звена.

3. Анализ деятельности хирургической службы области, который позволяет выявлять системные ошибки, допускаемые работниками здравоохранения при оказании хирургической помощи на уровне городских и районных больниц и поликлиник.

4. Анализ популярности курса, который оценивается количеством реализованных заявок, а также количеством дополнительных заявок, поступающих в деканат от работников практического здравоохранения.

5. Анализ анкет слушателей, в которых могут быть высказаны пожелания по введению новых или дополнительных разделов в существующие программы.

Так, например, в соответствии с приказом МЗ РБ на кафедре был введен цикл «Общие вопросы трансплантации органов и тканей». После проведения в г. Витебске двух международных конференций по флебологии, министерством

здравоохранения РБ был издан приказ, согласно которому Витебскому государственному медицинскому университету предписывалось проводить повышение квалификации по склерозирующей терапии варикозного расширения вен. В результате этого был сформирован весьма востребованный в настоящее время курс «Практическая флебология с основами флебосклерозирующей терапии», а затем, через несколько лет, еще один, с более широкой программой – «Малоинвазивные и лазерные технологии в лечении хронических заболеваний вен».

На основе анализа причин предотвратимой летальности от ожогов Управлением здравоохранения Облссплкома было заказано проведение курса «Ведение первого периода ожоговой болезни» для хирургов районных и городских больниц Витебской области, программа которого была оперативно подготовлена, проведено два курса повышения квалификации, на которых побывало большинство заведующих отделениями или выделенных для этой цели хирургов районных больниц. Этот цикл не предполагалось включать в календарные планы кафедры на последующие годы ввиду наличия специализированных циклов по ожоговой болезни в БелМАПО. Он сыграл свою положительную роль и в дальнейшем не проводился.

На основании анализа деятельности хирургической службы Витебской области были выявлены пробелы в оказании первичной хирургической помощи пациентам с травмой грудной клетки и сочетанной травмой груди и живота. Были сформированы два курса – «Травма груди» и «Сочетанные травмы грудной, брюшной полостей и таза». Оба курса оказались востребованными не только среди хирургов Витебской области, но и других регионов нашей страны, и в настоящее время не планируется их переформирование или ликвидация.

Ряд циклов постепенно истощил свой потенциал ввиду снижения актуальности или в связи с излишне зауженной тематикой. Так, несмотря на то, что к работе на цикле «Организация хирургической помощи» были привлечены: главный хирург управления здравоохранения, главный врач (или его заместитель) ВОКБ, сотрудники кафедр психологии, организации здравоохранения, юрисконсульт ВОКБ, он постепенно терял популярность и со временем был исключен.

Что касается слишком узкой тематики, то, например, циклы «Диагностика и лечение пер-

форативной язвы желудка и 12-перстной кишки» и «Диагностика и лечение острого холецистита» были преобразованы, полностью обновлены их программы. Оба этих цикла существуют до сегодняшнего дня под названиями «Диагностика и лечение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки» и «Диагностика и лечение холецистита». Они вновь актуальны, учитывая более широкий круг вопросов, которые рассматриваются на занятиях, хотя формат их не изменился, они также продолжают две недели.

Анкетирование слушателей проводится однократно по завершении курса, при этом анкета анонимна и заполняется после сдачи экзамена. Заполнение анкеты добровольное, слушатель может оставить ее незаполненной, однако подобные случаи редки, так как перед началом заполнения анкеты преподаватель объясняет цель анкетирования.

Анкета содержит следующий перечень вопросов, касающихся педпроцесса:

1. Полезен ли для Вас данный курс в профессиональном плане?
2. Что Вам понравилось?
3. Что, на Ваш взгляд нужно изменить?
4. Как Вы оцениваете лекции по дисциплине по объему и манере чтения?
5. Какие темы Вы исключили бы из плана курса?
6. Как Вы оцениваете практические занятия?
7. Какие темы следует расширить или уменьшить?
8. Какие темы по другим дисциплинам были бы полезны Вам в профессиональном плане?

Слушателям сообщается, что вопросы анкеты, в том числе и касающиеся полноты изложения, качества изложения материала, не преследуют цели выявить лучшего или худшего преподавателя, а нужны для того, чтобы скорректировать подачу материала, чтобы сделать ее более понятной и актуальной для них. Не секрет, что у профессионалов высокого класса в любом деле, в том числе и в хирургии, могут быть свои представления о важности того или иного момента, касающегося, например, техники операции. И что для одного хирурга является очевидным, у другого может вызвать вопросы и даже порой непонимание. Следовательно, характер подачи материала должен быть скорректирован в соответствии с тем, чтобы после освещения того или иного вопроса или не осталось вообще никаких

неясностей, или остались частные вопросы, возникающие у отдельных коллег, а не основной массы слушателей.

При анализе анкет оцениваются все вопросы и замечания, но опыт показывает, что особое внимание следует уделить тем из них, которые по данному курсу в течение года встречаются более одного раза. Далеко не все из них требуют корректировки программы, но даже если встречаются такие вопросы, то это не вызывает затруднений, так как в период действия программы может быть проведена ее коррекция в виде дополнений. Внесение изменений в программу подготавливается к следующему ее утверждению, которое по факультету необходимо проводить раз в два года. Так, несмотря на требование Министерства Образования РБ, выдвинутое в 2010 году, о сокращении всех циклов повышения квалификации до двух недель, анкетные данные свидетельствовали, что такие курсы, как «Инфекция в хирургии» и «Диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы», не укладываются в эти узкие рамки, и они вновь были преобразованы в 4-недельные курсы. Это нашло понимание в Республиканском методическом центре по высшему и среднему медицинскому и фармацевтическому образованию Министерства здравоохранения РБ, программы были утверждены, успешно функционируют и очень востребованы. Таким образом, анализ востребованности курсов повышения квалификации, а также анализ анкет слушателей, касающиеся оценки разных сторон организации учебного процесса, позволяют более или менее оперативно реагировать на общественно значимые запросы практического здравоохранения. С 2016 года кафедра проводит пробные выездные циклы повышения квалификации по заявкам Управлений здравоохранения, что еще больше приближает систему образования к практической деятельности.

Заключение

Популярность двухнедельных курсов повышения квалификации по хирургии продолжает оставаться высокой, даже несмотря на то, что обучение на одном цикле (80 часов профессиональной подготовки) не дает достаточного количества часов для подтверждения имеющейся у курсанта категории.

Монотематические короткие циклы лучше проводить в малых группах, при этом желатель-

но, чтобы преподаватель был специалистом (на уровне эксперта) именно в этом разделе хирургии.

Тематика курсов должна оперативно меняться в соответствии с запросами практического здравоохранения.

Литература

1. Кодекс Республики Беларусь об образовании, 13 янв. 2011 г., № 243-З [Электронный ресурс] : принят Палатой представителей 2 дек. 2010 г. : одоб. Советом Респ. 22 дек. 2010 г. : изм. и доп. // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2018.
2. Об отдельных вопросах дополнительного образования

взрослых [Электронный ресурс] : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 15 июля 2011 г., № 954 : изм. и доп. // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2018.

3. Об утверждении Инструкции об общих требованиях к учебным планам, учебным программам, учебно-тематическим планам, на основании которых осуществляются повышение квалификации и переподготовка руководителей и специалистов, о порядке их разработки и утверждения [Электронный ресурс] : постановление М-ва образования Респ. Беларусь, 9 нояб. 2009 г., № 70 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2018.
4. Кабанова, С. А. Гибкие технологии обучения медицинских кадров в Российском научном центре хирургии / С. А. Кабанова, Ю. Я. Рабинович, И. Ю. Ложкевич. – М. : РНЦХ РАМН, 2002. – 159 с.

Поступила 11.10.2016 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

References

1. Code of the Republic of Belarus on education, 13 janv 2011 g № 243-Z [Elektronnyi resurs]: priniat Palatoi predstavitelei 2 dek. 2010 g: odob Sovetom Resp 22 dek 2010 g: izm i dop. ООО Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-info Analiticheskaja pravovaia sistema. Minsk, RB; 2018. (In Russ.)
2. On some issues of additional education of adults [Elektronnyi resurs]: postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus' 15 iiulia 2011 g № 954: izm i dop. ООО Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-info Analiticheskaja pravovaia sistema. Minsk, RB; 2018. (In Russ.)

3. About approval of the Instruction about General requirements to the educational plans, curricula, educational plans, on the basis of which carried out training and retraining of managers and specialists, the procedure of development and approval [Elektronnyi resurs]: postanovlenie M-va obrazovaniia Resp Belarus' 9 noiab 2009 g № 70. ООО Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-info Analiticheskaja pravovaia sistema. Minsk, RB; 2018. (In Russ.)
4. Kabanova SA, Rabinovich YuYa, Lozhkevich IYu. Flexible technology of medical personnel training in Russian scientific center of surgery. Moscow, RF: RNTsKh RAMN; 2002. 159 p. (In Russ.)

Submitted 11.10.2016

Accepted 31.01.2018

Сведения об авторах:

Петухов В.И. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Petukhov V.I. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Surgery 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 хирургии ФПК и ПК. E-mail: lancet.vip@tut.by – Петухов Владимир Иванович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: lancet.vip@tut.by – Vladimir I. Petukhov.

К ЮБИЛЕЮ ЛЕОНИДА ИВАНОВИЧА БОГДАНОВИЧА

95 лет со дня рождения



В феврале 2018 года исполняется 95 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, лауреата Государственной премии, доктора медицинских наук, профессора Леонида Ивановича Богдановича, врачебная, научная и педагогическая деятельность которого в течение более полувека была связана с Витебским медицинским институтом.

Богданович Л.И. родился 18 февраля 1923 года в семье известного врача-дерматолога Ивана Илларионовича Богдановича, в будущем ректора Витебского медицинского института с 1951 по 1961 годы. Окончание средней школы с золотой медалью и одновременно музыкальной школы по классу скрипки могло бы стать началом замечательной карьеры ученого или музыканта, если бы не совпало с роковой датой – 22 июня 1941 года. Уже в ноябре 1941 года Леонид Иванович был призван в ряды Красной Армии и вначале зачислен в отдельный лыжный батальон для ночных действий в тылу врага. Вскоре имевшего среднее образование юношу направили на учебу в артиллерийское училище. В мае 1942 года, получив звание лейтенанта, он уже командовал огневым взводом одной из артиллерийских батарей стрелковой дивизии, в составе которой участвовал в боях на Волховском и Ленинградском фронтах и был награжден медалью «За оборону Ленинграда». В августе 1943 года молодой командир был тяжело ранен осколками мины в глаза и осколками снаряда в шею и левую ногу. Двадцатилетнему юноше грозила инвалидность и полная слепота, но умелые действия хирурга полевого Тихвинского госпиталя спасли ногу от начинавшейся гангрены, а опытные окулисты в Свердловском госпитале сохранили и излечили раненый глаз, избавив от страха остаться слепым. Огромная благодарность врачам вызвала страстное желание посвятить свою жизнь медицине. Объясняя свой выбор студентам, Леонид Иванович всегда повторял, что медицина – это величайшая наука, где нужно быть не только величайшим профессионалом, но и мыслителем, философом, чтобы уметь решать задачи со многими неизвестными. Решению таких задач и была посвящена вся его дальнейшая врачебная и научная судьба.

В 1944 году Л.И. Богданович поступил в медицинский институт в Минске, затем продолжил учебу в Витебском медицинском институте, где последние 3 года учебы был сталинским стипендиатом. В 1949 году Леонид Иванович окончил Витебский медицинский институт, затем обучался в клинической ординатуре, а с 1952 по 1954 гг. работал ассистентом кафедры кожных и венерических болезней Витебского медицинского института. После защиты кандидатской диссертации с 1954 г. Леонид Иванович работал в Москве, вначале в Центральном кожно-венерологическом институте, а затем – докторантом на кафедре кожных болезней Центрального института усовершенствования врачей под руководством выдающегося русского дерматовенеролога, профессора А.И. Картамышева, где начал изучать проблему лечения кожных заболеваний ультразвуком. В 1959 году он защитил докторскую диссертацию «Ультра-

звук в дерматологии», при этом его монография по данной проблеме была в то время первой в мировой дерматологии. В 1960 году Л. И Богданович был утвержден в звании профессора и в 37 лет стал самым молодым доктором наук и профессором среди медиков Беларуси и самым молодым в бывшем СССР дерматовенерологом с такой высокой ученой степенью.

С 1958 по 1996 годы Л.И. Богданович возглавлял кафедру кожных и венерических болезней Витебского медицинского института, где в полной мере проявились его качества опытного врача-клинициста, талантливого педагога, блестящего лектора и ученого-исследователя. Профессором Л.И. Богдановичем были предложены новые методы лечения гнездной алопеции, трофических язв, кожного зуда, крапивницы, красного плоского лишая, ограниченного нейродермита, артропатического псориаза, отрубевидного лишая, жирной себореи. Он впервые в нашей стране применил ультразвук для лечения кожных заболеваний, предложил метод фонофореза фторированных стероидных мазей при кожном зуде, ограниченном нейродермите, хронической экземе. Предложенный им для лечения чесотки полисульфидный линимент и в настоящее время является высокоэффективным средством среди скабицидов.

Под руководством Л.И. Богдановича выполнены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций. Его перу принадлежит более 100 научных работ, среди которых 3 монографии, разделы в трехтомном руководстве по дерматовенерологии, в «Большой медицинской энциклопедии», в монографии «Ультразвук и его лечебное применение». Леонид Иванович является соавтором двух изданий учебника по физиотерапии для медицинских училищ, учебного пособия по НИРС. Им издано 5 методических рекомендаций по лечению ряда кожных заболеваний.

Педагогическую, врачебную и научную деятельность Л.И. Богданович всегда сочетал с активной общественной работой, являлся членом правления Всесоюзного и Республиканского обществ дерматовенерологов, рецензентом ВАК, научным руководителем студенческого научного общества Витебского медицинского института, председателем областного Комитета защиты мира.

Л.И. Богданович награжден 2 орденами Отечественной войны (I и II степени), 20 медалями, 2 Почетными грамотами Верховного Совета БССР, значком «Отличнику здравоохранения». В 1976 году ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Белорусской ССР». В 1986 году за цикл работ по ультразвуку Л.И. Богданович и соавторы (профессор В.С. Улащик и профессор А.А. Чиркин) удостоены звания лауреатов Государственной премии БССР. В 1999 году Л.И Богдановичу была вручена медаль «За заслуги в развитии Витебского государственного медицинского университета».



Медицине была посвящена и жизнь младшего брата Леонида Ивановича – Георгия Ивановича Богдановича, кандидата медицинских наук, доцента кафедры госпитальной терапии Витебского медицинского университета, известного специалиста в области электрокардиографических методов исследования, который уже отметил свой 90-летний юбилей. Лариса Ивановна Богданович, жена, верная спутница и помощница Леонида Ивановича, связавшая свою врачебную судьбу с инфектологией, также принадлежит к профессионалам-медикам высочайшего класса. Дочь и зять юбиляра продолжают слав-

ную семейную традицию. Такая преданность медицине представителей династии еще раз свидетельствует о том, что медицина - это каждый день подвиг и подвижничество.

Отрадно отметить, что свой 95-летний юбилей Леонид Иванович встречает, сохраняя замечательную память и интерес к жизни. Весь его облик - облик человека, преисполненного мудрости и внутреннего спокойствия, за плечами которого достойно прожитая жизнь, посвященная беззаветному служению любимому делу и людям.

Медицинская общественность, сотрудники и студенты Витебского государственного медицинского университета, ученики, коллеги и друзья горячо и сердечно поздравляют Леонида Ивановича со славным юбилеем и желают ему бодрости и крепкого здоровья!

ИВИНА ТАТЬЯНА НИКОЛАЕВНА

(26.09.1937 г. – 04.01.2018 г.)



04 января 2018 г. на 81-ом году жизни скончалась бывший доцент кафедры иностранных языков Ивина Татьяна Николаевна.

Родилась 26 сентября 1937 года в г. Омутнинск Кировской области.

В 1959 г. закончила факультет английского языка Минского государственного педагогического института иностранных языков (МГПИИЯ) и была распределена на работу в г. Витебск в качестве учителя английского языка СШ № 29.

С 01 сентября 1960 г. работала в качестве преподавателя кафедры иностранных языков Витебского государственного медицинского института.

В 1970 г. после сдачи экзаменов кандидатского минимума была прикреплена к Минскому государственному педагогическому институту иностранных языков с целью работы над диссертационной темой.

В сентябре 1972 г. была переведена на должность старшего преподавателя кафедры иностранных языков.

С 01 сентября 1973 г. по 01 сентября 1974 г. обучалась в годичной аспирантуре при кафедре истории языка и исторической грамматики МГПИИЯ.

В 1975 г. после успешной защиты кандидатской диссертации решением Совета Минского государственного педагогического института иностранных языков Ивиной Татьяне Николаевне была присуждена учёная степень кандидата филологических наук.

В 1979 г. она была награждена значком «За отличные успехи в работе» в области высшего образования СССР.

25 декабря 1982 г. была переведена на должность доцента кафедры иностранных языков и проработала в этой должности до 02 июня 2000 г.

В октябре 1984 г. Ивиной Татьяне Николаевне было присвоено учёное звание доцента по кафедре иностранных языков.

Ивина Татьяна Николаевна внесла большой вклад в развитие кафедры иностранных языков ВГМУ. Заведуя учебной частью кафедры, много внимания уделяла улучшению качества образовательного процесса, постоянно работала над совершенствованием его учебно-методического обеспечения. Ивина Татьяна Николаевна – автор 3-х учебных пособий, изданных издательствами «Высшая школа» (г. Москва) и «Вышэйшая школа» (г. Минск), которые до сих пор используются в процессе обучения английскому языку студентов фармацевтических факультетов. Ею был опубликован целый ряд научных статей. Она выступала с интересными докладами на зональных, республиканских, всесоюзных и международных конференциях и совещаниях по вопросам преподавания иностранных языков и по проблемам педаго-

гики высшей школы, руководила научной работой студентов на кафедре, принимала активное участие в организации и проведении студенческих конференций на иностранных языках. Являясь членом профкома сотрудников, она отвечала за работу культурно-массового сектора, разнообразила досуг коллег, организовывая для них походы в театр, на концерты, интересные экскурсии, туристические поездки. За отличную работу часто отмечалась в приказах по институту, была награждена Почетными грамотами. Она также внесла большой вклад в подготовку научных кадров, готовя аспирантов и соискателей к сдаче экзамена кандидатского минимума по иностранному языку, оказывая помощь сотрудникам университета в переводе научных материалов. Ей было присвоено звание «Ветеран труда ВГМУ».

Сотрудники и студенты университета глубоко скорбят в связи с кончиной доцента Ивиной Татьяны Николаевны и выражают искренние соболезнования её родным и близким.

Светлая память о Татьяне Николаевне сохранится в истории ВГМУ на долгие годы.

Ректорат, профком, Совет ветеранов, кафедра иностранных языков ВГМУ

МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ XXI ВЕКА: КОМПЕТЕНТНОСТНЫЙ ПОДХОД И ЕГО РЕАЛИЗАЦИЯ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

В ноябре 2014 г. состоялась VI Международная научно-практическая конференция «Медицинское образование XXI века», где было принято решение о регулярном проведении монотематических конференций по проблемам образования. В соответствии с Планом работы Министерства здравоохранения в декабре 2017 года в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» проводилась Республиканская научно-практическая конференция с международным участием по теме «Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования».

Конференция была призвана обобщить проблемы и перспективы развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования, в т.ч. реализацию компетентностного подхода в образовательном процессе.

Работа конференции проходила по 5 основным направлениям:

Секция 1. Совершенствование форм и содержания образовательного процесса с позиции компетентностного подхода.

Секция 2. Оценивание компетенций: проблемы и решение.

Секция 3. Формирование и диагностика академических компетенций.

Секция 4. Формирование и диагностика профессиональных компетенций.

Секция 5. Формирование и диагностика социально-личностных компетенций.

Работали 6 круглых столов:

1. «Реализация компетентностного подхода через организацию самостоятельной работы студентов».

2. «Совершенствование форм и содержания образования с позиций компетентностного подхода».

3. «Способы формирования ключевых компетенций у слушателей ФПДП при подготовке к ЦТ».

4. «Деятельностно-коммуникативные технологии в преподавании социально-гуманитарных дисциплин в медицинском вузе».

5. «Формирование социально-личностных компетенций у студентов при преподавании медико-биологических дисциплин».

6 мастер-классов:

1. «Профессиональные компетенции через практику. Профилактика болевых синдромов в шейном отделе позвоночника».

2. «Формирование навыка ЗОЖ. Оздоровительная, дыхательная практика Цигун».

3. «Современные подходы к формированию компетенций здоровьесбережения и самосовершенствования в рамках учебной дисциплины «Физическая культура» на примере фитнес-бокса и джампинг фитнеса».

4. «Компетентностный подход в преподавании кардиологии на лечебном факультете».

5. «Компетентностный подход в преподавании неотложных состояний в клинике внутренних болезней».

6. «Как организовать обучение ЭКГ диагностике? Современные технологии и реальные возможности внедрения компетентностного подхода».

На конференцию поступило более 200 материалов от сотрудников учреждений образования Республики Беларусь, Российской Федерации, Узбекистана, Украины, Болгарии, которые опубликованы в электронном сборнике. Состоялось 49 докладов (представители Республики Беларусь, Российской Федерации, Украины).

ГОД НАУКИ. НАГРАДЫ ЗА 2017 г.

За многолетнюю добросовестную работу, высокий профессионализм, значительный вклад в развитие приоритетных направлений медицинской науки и в связи с Днем белорусской науки награждены

Почетной грамотой Администрации Президента Республики Беларусь:

Новиков Дмитрий Кузьмич, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, д.м.н., профессор;

Сушков Сергей Альбертович, проректор по НИР, к.м.н., доцент.

Почетной грамотой Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь:

Осочук Сергей Стефанович, заведующий Научно-исследовательской лабораторией, д.м.н., профессор;

Шляхтунов Евгений Александрович, доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, к.м.н., доцент.

Почетными грамотами Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь:

Адаскевич Владимир Петрович, заведующий кафедрой дерматовенерологии, д.м.н., профессор;

Бекиш Владислав Янович, заведующий кафедрой медицинской биологии и общей генетики, д.м.н., профессор.

Почетной грамотой Национальной академии наук Беларуси:

Генералов Игорь Иванович, заведующий кафедрой клинической микробиологии, д.м.н., профессор.

Памятным знаком Национальной академии наук Беларуси:

Окулич Виталий Константинович, доцент кафедры клинической микробиологии, к.м.н., доцент.

Почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики Беларусь:

Яроцкая Наталья Николаевна, научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории.

Знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь»:

Макаренко Елена Владимировна, профессор кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, д.м.н.;

Пивовар Михаил Леонидович, доцент кафедры токсикологической и аналитической химии, начальник Центра трансфера медицинских и фармацевтических технологий, к.ф.н., доцент.

Почетными грамотами Министерства образования Республики Беларусь:

Самсонова Инна Васильевна, заведующая кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, к.м.н., доцент;

Железняк Наталья Васильевна, доцент кафедры клинической микробиологии, к.м.н., доцент.

Грамотами Министерства образования Республики Беларусь:

Корожан Наталья Валерьевна, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ФПК и ПК, к.ф.н.;

Клопова Виктория Александровна, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, к.м.н.

Ректорат, сотрудники, студенты университета поздравляют с заслуженными наградами и желают дальнейших творческих успехов.

ПОЗДРАВЛЯЕМ С НАЗНАЧЕНИЕМ СТИПЕНДИИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ НА 2018 г.

Распоряжением Президента Республики Беларусь №37рп от 23 января 2018 г. назначена стипендия Президента Республики Беларусь на 2018 г. аспирантам Витебского государственного медицинского университета:

Гончаровой Анне Игоревне, аспиранту кафедры клинической микробиологии, научный руководитель – к.м.н., доцент Окулич Виталий Константинович.

Михайловой Надежде Игоревне, аспиранту кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, научный руководитель – к.фарм.н., доцент Хуткина Галина Александровна.

Ректорат, отдел аспирантуры и докторантуры поздравляют аспирантов с назначением стипендии Президента Республики Беларусь и желают дальнейших творческих успехов.

ПОБЕДА В КОНКУРСЕ БРЭНД ГОДА



В течение многих лет в Республике Беларусь проводится профессиональный конкурс «БРЭНД ГОДА». Почетная номинация «Социально ответственный брэнд» проводится ежегодно для определения и награждения компаний, демонстрирующих активность в различных плоскостях корпоративной социальной ответственности.

В рамках Года Науки и по результатам проведенной работы за 2017 год УО «Витебский государственный медицинский университет» представил междисциплинарный проект «Здоровье человека – all inclusive. Все включены».

Партнерами проекта являются Комитет по труду, занятости и социальной защите Витебского облисполкома, УП «Витебское отделение Белорусской торгово-промышленной палаты», Белорусское республиканское геронтологическое общественное объединение, Республиканская ассоциация инвалидов-колясочников, УП «Элект ОО БелТИЗ» (г. Витебск), Витебская областная организация ОО БелТИЗ, ОО БелТИЗ (г. Минск), УО «Витебская специальная общеобразовательная школа-интернат

для детей с нарушением слуха», Республиканский центр олимпийской подготовки по паралимпийским и дефлимпийским видам спорта (г. Минск).

По результатам голосования международного жюри 19 января 2018 года представленный коллективный проект был удостоен золотой медали в номинации «Социально ответственный брэнд» в разделе «Работа с локальными сообществами».

СТАЖИРОВКА В ЛИТОВСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ НАУК ЗДОРОВЬЯ

С 5 по 9 декабря 2017 г. доцент кафедры педиатрии ВГМУ Журавлева Людмила Николаевна проходила стажировку в Литовском университете наук здоровья (г. Каунас) в рамках государственной программы социального развития на 2016-2020 гг.

Литовский университет наук здоровья – это крупнейшее в Литве учебное заведение в области наук о здоровье, где обучают специалистов в области медицины, фармации, сестринского дела, одонтологии, общественного здравоохранения, ветеринарии и технологии животноводства. Клиника Литовского университета наук здоровья «Kauno klinikos» является самым крупным учреждением услуг здравоохранения в Литве.

Основная часть стажировки Журавлевой Л.Н. проходила на базе неонатальной и детской клиники «Kauno klinikos». Людмила Николаевна имела возможность познакомиться с современными методами терапии и реабилитации недоношенных детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении, оказанием реанимационной и интенсивной помощи недоношенным новорожденным, а также овладеть новыми методами диагностики и терапии у детей с неонатальными пневмониями, которые планирует использовать при выполнении научных исследований.

Кроме того, во время стажировки Журавлева Л.Н. посетила кафедру педиатрии Литовского университета наук здоровья, где познакомилась с организацией учебного процесса и методикой преподавания дисциплины.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие).

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; введение, основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы. В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: название статьи; фамилию и инициалы автора (авторов); официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150

слов. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе **«Введение»** оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел **«Материал и методы»** должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел **«Результаты»** должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе **«Обсуждение»** полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых приставных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через 1,5-й интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо).

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в

соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций.

В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи научных статей, поступающие в редакцию журнала, регистрируются, проходят первичную экспертизу и рецензирование.

1. Первичная экспертиза проводится ответственным секретарем. При первичной экспертизе рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала.

Рукописи, поступившие в редакцию журнала, проверяются также с помощью системы «Антиплагиат». При выявлении неправомерных заимствований, а так же при низком коэффициенте оригинальности текста (<75%) рукопись отклоняется от публикации.

При соответствии рукописи научной статьи профилю журнала, установленным правилам и требованиям она принимается редакцией и направляется на рецензию, в случае несоответствия – статья отклоняется без дальнейшего рецензирования.

2. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят через институт рецензирования. Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Рецензент назначается главным редактором (заместителем главного редактора) журнала из членов редколлегии, редакционного совета. В качестве рецензентов могут привлекаться также ведущие специалисты Республики Беларусь и стран СНГ, имеющие ученую степень. При необходимости могут назначаться дополнительные рецензенты, являющиеся специалистами в отдельных областях. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют публикации по тематике рецензирования в течение последних трех лет. Рецензирование проводится конфиденциально. Срок рецензирования статей – 1 месяц.

Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Оригиналы рецензий хранятся в редакции издания в течение пяти лет.

По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК Республики Беларусь, ВАК Российской Федерации, ВАК Украины.

3. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

4. Автор в срок до одного месяца должен представить в редакцию исправленную рукопись, которая направляется на повторное рецензирование. После получения положительного заключения рецензентов окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией. В случае несогласия с мнением рецензентов автор имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала, который будет рассмотрен редакционной коллегией. Неспособность или нежелание автора учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения.

В спорных случаях статья может направляться на рецензию дополнительному рецензенту. На заседании редакционной коллегии при решении вопроса о допуске статьи к публикации рассматриваются все полученные

рецензии, а также ответы автора. В случае получения трех отрицательных рецензий рукопись больше не рассматривается редакционной коллегией.

5. После принятия редакционной коллегией решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь информирует об этом автора и указывает сроки публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

6. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

7. Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

Подписано в печать 31.01.2018 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,51.

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.
