



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

2019
Том 18
№1
**(январь-
февраль)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 18 №1 (январь-февраль) 2019

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

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году. Периодичность – 6 раз в год.

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:

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

Адрес редакции: 210009, 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. 18 No. 1 (January-February) 2019

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

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 time per year.
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: 210009, 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, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Физиология

Гусакова Е.А., Городецкая И.В.
Модель эмоционального стресса «дефицита времени»

Гистология, цитология, эмбриология

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.
Морфологические изменения в теменной коре крыс после субтотальной ишемии головного мозга и на фоне введения L-NAME

Емельянчик С.В., Карнюшко О.А.,
Зиматкин С.М.

Иммуногистохимия кальбиндина в нейронах коры головного мозга и мозжечка при холестазе у крыс

Внутренние болезни

Дикарева Е.А.

Влияние эрадикации микроорганизма *Helicobacter pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка у пациентов с ревматоидным артритом, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства

Акушерство и гинекология

Фомина М.П., Мацкевич Н.В.

Прогностическая ценность 2D доплерометрии плодово-плацентарного кровотока для перинатальных исходов при задержке роста плода

Хирургия

Федянин С.Д., Коваленко А.А.,
Камендровская А.А., Полуянчик Е.А.,
Денисенко А.Г.

Реваскуляризирующая аутомиелотрансплантация в комплексном лечении диабетической ангиопатии нижних конечностей

Глазные болезни

Королькова Н.К., Приступа В.В., Катальская Т.В.
Слезозаместительная терапия у пациентов после факоемульсификации катаракты

Фармакология, клиническая фармакология

Зайченко А.В., Покотило О.А.
Экспериментальное исследование фармакокинетического профиля крема с наночастицами диоксида церия

CONTENTS

Physiology

8 Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V.
«Time deficiency» emotional stress model

Histology, cytology, embryology

14 Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M.
Morphological changes in the rats' parietal cortex after subtotal cerebral ischemia and on the background of L-NAME administration

21 Emelyanchik S.V., Karnyushko O.A.,
Zimatkin S.M.

Immunohistochemistry of calbindine in the neurons of the cerebral and cerebellar cortex of rats in cholestasis

Internal medicine

30 Dikareva E.A.

The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the morphological state of the gastric mucosa in patients with rheumatoid arthritis who have been taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs for a long time

Obstetrics and gynecology

39 Famina M.P., Mackevich N.V.

The prognostic value of 2D dopplerography of fetoplacental blood flow for perinatal outcomes in fetus growth restriction

Surgery

46 Fedzianin S.D., Kovalenko A.A.,
Kamiandrouskaya A.A., Poluyanchik E.A.,
Denisenko A.G.

Revascularizing automyelotransplantation in complex treatment for diabetic angiopathy of the lower limbs

Ophthalmology

52 Karalkova N.K., Pristupa V.V., Katulskaya T.V.
Tear replacement therapy in patients after phacoemulsification of cataracts

Pharmacology, clinical pharmacology

59 Zaychenko G.V., Pokotylo O.A.
Experimental study of pharmacokinetic profile of the cream with cerium dioxide nanoparticles

Стоматология

Новак Н.В., Байтус Н.А.

Коррекция оптических свойств депульпированных зубов

Технология получения лекарств.

Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Организация фармацевтического дела

Адаменко Г.В.

Валидация методики количественного определения хлоргексидина биглюконата в антисептическом лекарственном средстве

Реабилитация

Кипень М.Н., Яковлев А.Н.

Оценка половозрастных особенностей школьников с двусторонней нейросенсорной тугоухостью

Педагогика и психология высшей школы

Адаскевич В.П.

Новые методы практикоориентированного преподавания дерматологии на базе дерматологической клиники

Лаптиева Л.Н., Рублевская Е.И., Дивакова Т.С., Лобан Д.С.

Роль профессиональных и социально-личностных качеств в практической деятельности медицинских работников со средним специальным образованием

Случай из практики

Козин В.М., Козина Ю.В.

Диффузно-инфильтративный саркоидоз кожи Бека

Юбилей

К юбилею Михаила Григорьевича Сачека.
90 лет со дня рождения

Материалы конференции

«Медицинское образование XXI века»

Редненко В.В., Талаш О.В., Редненко Л.И.

Государственный экзамен: проверка профессиональных компетенций выпускника с использованием современных технологий

Александров М.В.

Использование современных педагогических технологий в практической подготовке студентов по дисциплине «Поликлиническое дело»

Dentistry

Novak N.V., Baitus N.A.

Correction of optic properties of devitalized teeth

Technology of drugs production.

Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy.

Organization of pharmacy

Adamenko G.V.

Validation of the method for quantitative determination of chlorhexidine bigluconate in an antiseptic medicine

Rehabilitation

Kipen M.N., Yakovlev A.N.

The estimation of gender and age peculiarities of pupils with bilateral neurosensory hypoacusis

Pedagogics and psychology of higher school

Adaskevich U.P.

New methods of practice-oriented teaching of dermatology on the base of a dermatological clinic

Laptieva L.N., Rublevskaya E.I., Divakova T.S., Loban D.S.

The role of professional and social-personal qualities in the practical activity of medical workers with specialized secondary education

Case from practice

Kozin V.M., Kozina Y.V.

Boeck's diffuse-infiltrative sarcoidosis of the skin

Jubilee

To the 90th anniversary of M.G. Sachek

Conference materials

«Medical education of the 21st century»

Rednenko V.V., Talash O.V., Rednenko L.I.

Graduation examination: checking professional competences of graduates with the use of modern technologies

Aleksandrov M.V.

The use of modern pedagogical technologies in the practical training of students in the discipline «Polyclinic work»

Теслова О.А., Сушинский В.Э. Симуляционные технологии обучения врачей общей практики диагностике заболеваний молочной железы и женских половых органов	109	Teslova O.A., Sushinskiy V.E. Simulation technologies in the teaching of mamma and female genital organs diseases diagnosing to general practitioners
Иванов С.А., Волчек В.С. Ситуационные задачи по онкологии в виде прикладного мобильного приложения	111	Ivanov S.A., Volchek V.S. Situational tasks in oncology as mobile application
Бекиш В.Я., Зорина В.В. Проблемы и перспективы подготовки новых практикоориентированных медицинских учебников и учебных пособий	114	Bekish V.Y., Zorina V.V. Problems and prospects of developing new practically oriented medical textbooks and teaching aids
Гольцев М.В., Кухаренко Л.В., Гольцева М.В., Гузелевич И.А. Современные образовательные технологии в обучении иностранных студентов в Белорусском государственном медицинском университете	115	Goltsev M.V., Kukhareenko L.V., Goltseva M.V., Guzelevich I.A. Modern educational technologies in teaching foreign students in Belarusian State Medical University
Купченко А.М., Становенко В.В., Шаркова Л.И. Практикоориентированные технологии обучения иностраных студентов на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии	117	Kupchenco A.M., Stanovenko V.V., Sharkova L.I. Practically oriented technologies of teaching foreign students at the Chair of Operative Surgery & Topographic Anatomy
Новости	119	News
Правила для авторов	122	Instructions for authors

МОДЕЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА «ДЕФИЦИТА ВРЕМЕНИ»

ГУСАКОВА Е.А., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 8-13.

«TIME DEFICIENCY» EMOTIONAL STRESS MODEL

GUSAKOVA E.A., GORODETSKAYA I.V.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(1):8-13.

Резюме.

Предложена модель эмоционального стресса «дефицита времени»: крыса помещается в спиралевидно расположенный тоннель, который быстро заполняется холодной водой. Стрессовая ситуация формируется за счет того, что животное, стремясь избежать контакта с ней, вынуждено перемещаться вверх по установке и, находясь в закрытом пространстве, не может избежать ситуации, в которой оказалось. После окончания тестирования крыса помещается в индивидуальную клетку. Вода из установки удаляется.

Цель – разработать способ моделирования эмоционального стресса у лабораторных животных путем создания дефицита времени и сопоставить его стрессующий эффект с таковым стресса «свободного плавания в клетке». Материал и методы. Эксперимент выполнен на 60 белых беспородных крысах-самцах массой 220-240 г. Стресс моделировали по методикам «дефицита времени» и «свободного плавания в клетке». Интенсивность стресс-реакции оценивали по изменениям относительной массы надпочечников, тимуса и селезенки, поражению слизистой оболочки желудка, а также по сдвигу концентрации кортикостероидов в крови.

Результаты. Установлено, что воздействие по разработанной нами методике вызывает у животных появление характерных для стресса изменений: увеличение относительной массы надпочечников (на 31%), снижение таковой селезенки и тимуса (на 14 и 26%), рост концентрации кортикостероидов в крови (на 43%), повреждение слизистой оболочки желудка (у 80% крыс с тяжестью 1 балл у 20% животных, 2 или 3 балла у оставшихся 60% в соотношении 1:1, множественностью 2 кровоизлияния на животное у 30%, 3 у 40% и 4 у 10% крыс, индексом поражения 4,7).

Заключение. По сравнению с существующими предложенный способ повышает объективность изучения влияния стресса на психосоматический статус животного, поскольку: 1) предполагает исследование крыс по одной, что исключает воздействие их совместного пребывания на поведенческие и вегетативные показатели; 2) позволяет эффективно удалять продукты жизнедеятельности животных вследствие промывки установки большим количеством воды после тестирования каждой крысы; 3) исключает травмирование животных.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, модель, дефицит времени, стресс-реакция.

Abstract.

A model of emotional stress of the «time deficiency» has been proposed: a rat is placed in a spiral-shaped tunnel, that is quickly filled with cold water. Stressful situation is formed due to the fact that the animal, trying to avoid contact with cold water, is forced to move up the device and being in an enclosed space, can not avoid the situation in which it found itself. After the test, the rat is placed in an individual cage. The water from the device is removed.

Objectives. To develop the way of modelling emotional stress in laboratory animals by creating «time deficiency» and to compare its stress effect with that of «free swimming of rats in a cage» stress.

Material and methods. The experiment was conducted on 60 white mongrel male rats weighing 220-240 g. Stress was modelled according to the methods of «time deficiency» and «free swimming of rats in a cage». The intensity of the stress reaction was assessed by changes in the relative mass of the adrenal glands, thymus and spleen, damage to the gastric mucosa, as well as the shift in the concentration of corticosteroids in the blood.

Results. It has been found that the effect of this «time deficiency» method causes the appearance of stress-specific changes in animals: the relative weight of the adrenal glands is increased (by 31%), relative weights of the spleen and thymus are decreased (by 14 and 26%), the concentration of corticosteroids in the blood is increased (by 43%) , the damage to the gastric mucosa occurs (in 80% of rats with the severity of damage making up 1 point in 20% of animals, 2 or 3 points in 60% of rats at the ratio of 1:1, a multiplicity of 2 hemorrhages per animal is observed in 30%, 3 in 40% and 4 in 10% of rats, index of damage is 4,7).

Conclusions. Compared with the existing methods, the proposed one increases the objectivity of studying the influence of stress on the psychosomatic status of the animal, because: 1) it presupposes an individual study of rats, which excludes the effect of their joint staying on behavioral and vegetative indices; 2) it allows efficient removal of animal waste products due to flushing the device with large amount of water after testing each rat; 3) it excludes injury to animals.

Key words: emotional stress, model, time deficiency, stress reaction.

Существует множество методик моделирования стресса у экспериментальных животных, в которых используются разнообразные факторы: иммобилизация [1], физические (электрический ток [2], холод [3], тепло [4] и др.) и социальные (изоляция [5], агрессивное поведение другого животного [6] и др.).

В настоящее время наиболее актуальным стрессором из-за постоянно нарастающего темпа жизни является дефицит времени. Однако, по результатам проведенного нами анализа литературы, экспериментальные методики для моделирования данного вида стресса отсутствуют.

Согласно современным представлениям, основным механизмом развития стресс-реакции являются отрицательные эмоции, формирующиеся за счет невозможности достижения полезного приспособительного результата [7].

Для моделирования эмоционального стресса используется плавание животных в клетке [8]. С нашей точки зрения, недостатками данной модели является то, что на протяжении длительного времени крысы находятся вместе в воде, загрязненной продуктами их жизнедеятельности. Совместное пребывание животных снижает объективность оценки их поведенческих и физиологических реакций, поскольку доказано, что запах, звуки и сигналы особей одного и того же вида изменяют поведение (вызывают агрессию, подавляют исследование новой территории и др.) и функции практически всех систем организма [9].

Цель работы – разработать способ моделирования эмоционального стресса у лабораторных животных путем создания дефицита времени и сопоставить его стрессорирующий эффект с таковым стресса «свободного плавания в клетке».

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 60 белых беспо-

родных половозрелых крыс-самцах массой 220-240 г. Все исследования осуществляли утром в одно и то же время.

Разработана экспериментальная установка для моделирования стресса «дефицита времени» (СДВ) (рис. 1), которая состоит из пластиковой емкости объемом 65 литров, (высота 55 см, диаметр 40 см) (1), широкого прозрачного гофрированного полиуретанового шланга диаметром 10 см (2), который располагают по спирали и крепят вокруг емкости. Нижнее отверстие шланга плотно закрывают пробкой (3). Внутри широкого шланга на всем протяжении располагают узкую полиуретановую трубку диаметром 1 см (4) для подачи воды [10].

Крыс, по одной особи, помещают в нижнюю часть устройства – широкий гофрированный шланг, после чего его отверстие закрывают. Узкую трубку, которая находится внутри, подсоединяют к крану с холодной ($t=4^{\circ}\text{C}$) водопроводной

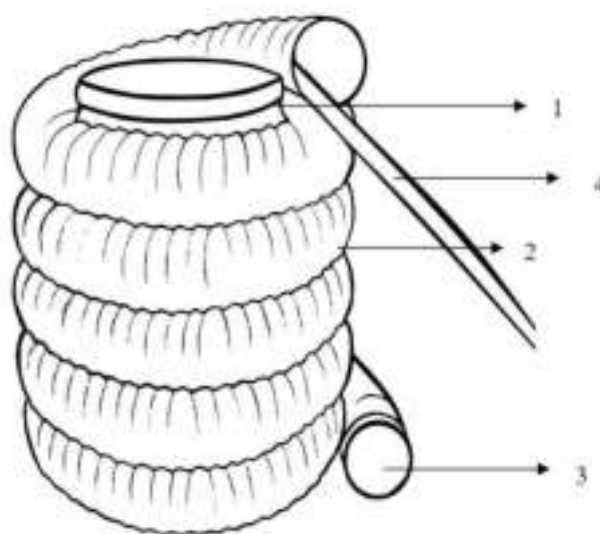


Рисунок 1 – Устройство для моделирования стресса «дефицита времени» у экспериментального животного.

водой. После включения она быстро заполняет устройство снизу. Постоянство скорости подачи воды контролируют положением вентиля крана. Экспериментальное животное, стараясь избежать контакта с водой, вынуждено перемещаться вверх по ходу спирали. Состояние стресса формируется за счет того, что крыса должна быстро двигаться вверх и никак не может повлиять своими действиями на ситуацию, в которой оказалась. После того, как животное достигает верхнего отверстия шланга, его помещают в индивидуальную клетку. Затем деревянную пробку внизу широкого шланга открывают и выпускают всю воду. Вследствие этого по окончании тестирования каждого животного установка промывалась большим количеством воды. Это обеспечивало полное удаление продуктов жизнедеятельности крыс. Индивидуальное исследование животных исключало влияние на их физиологические реакции присутствия другой особи.

Для сравнения эффективности воздействия разработанной нами модели СДВ сопоставляли выраженность вызванных им классических признаков стресса с таковыми, обусловленными эмоциональным стрессом «свободного плавания в клетке» (СПК).

Для моделирования СПК животных по 5 особей помещали в стандартную пластиковую клетку (50x30x20 см), заполненную водой (22°C) на высоту 15 см и закрытую сверху сеткой. Расстояние от сетки до поверхности воды составляло 5 см. Крысы могли стоять, ухватившись за сетку, висеть на ней, а также плавать, не мешая друг другу. Время воздействия 60 минут.

Через час после стресса (СДВ или СПК) животных декапитировали под уретановым наркозом (1 г/кг внутривенно).

Интенсивность стресс-реакции оценивали по классической «триаде» стресса [11]: изменениям относительной массы надпочечников (1), тимуса и селезенки (2), поражению слизистой оболочки желудка (3), а также по сдвигу концентрации кортикостероидов в крови.

Органы-маркеры стресса извлекали сразу после забоя крыс, освобождали от окружающих тканей. Их массу измеряли взвешиванием влажной ткани на торсионных весах ВТ-500. Относительную массу рассчитывали как отношение абсолютной массы органа к массе тела и выражали в мг/г.

Для исследования состояния слизистой оболочки желудка за сутки до эксперимента крыс

лишали пищи, сохраняя свободный доступ к воде. Желудок удаляли, вскрывали вдоль большой кривизны и промывали физиологическим раствором. Состояние слизистой оболочки желудка изучали визуально в отраженном свете под малым увеличением.

Повреждение слизистой оболочки желудка оценивали по частоте (определяли у 30 особей), тяжести, множественности, индексу поражения (эти показатели исследовали у 10 крыс). Частоту повреждения изучали по отношению числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе. Тяжесть поражения исследовали по числу повреждений на одну крысу и выражали в баллах. Для СПК использовали следующую шкалу: 1 балл – эрозии, 2 балла – единичные язвы, 3 балла – множественные язвы, 4 балла – пенетрирующие или прободные язвы. Для СДВ: 1 балл – площадь кровоизлияний 0-1,9 мм², 2 балла – 2-3,9 мм², 3 балла – 4-5,9 мм², 4 балла – 6-8 мм². Множественность поражения определяли по отношению числа повреждений слизистой оболочки желудка у всех крыс к числу животных в группе [12]. Индекс поражения, являющийся интегральным показателем поражения слизистой оболочки желудка, рассчитывали по сумме частоты, тяжести и множественности повреждений [13].

Сывороточный уровень кортикостероидов определяли иммуноферментным методом и выражали в нмоль/л.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0® (StatSoft inc., STA999K347156-W). Для анализа различий по количественному параметру использовали U-критерий Манна-Уитни для попарного сравнения групп.

Данные по частоте поражения слизистой оболочки желудка, являющиеся качественными бинарными признаками, обрабатывали с использованием модулей Непараметрические статистики, таблицы 2x2 (использовали точный критерий Фишера). Для обработки данных по тяжести поражения использовали модули: «Основные статистики и таблицы», «Таблицы и заголовки», «Подробные двухвходовые таблицы» (модификации критерия χ^2 – метод Пирсона и метод максимального правдоподобия).

Количественные параметры представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верх-

него квартиля (UQ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У животных, подвергнутых СДВ, относительная масса надпочечников увеличивалась на 31% ($p < 0,01$), таковая тимуса и селезенки, напротив, снижалась на 26% ($p < 0,01$) и 14% ($p < 0,01$). В полном соответствии с повышением относительной массы надпочечников уровень кортикостероидов в крови возрастал на 43% ($p < 0,01$) (табл. 1).

У крыс, перенесших СПК, указанные изменения составили: рост относительной массы надпочечников – 47% ($p < 0,05$), падение относительной массы селезенки и тимуса – 23% ($p < 0,01$) и 22% ($p < 0,01$), увеличение сывороточной концентрации кортикостероидов – 40% ($p < 0,01$) (табл. 2).

Обнаруженные сдвиги относительной массы стресс-сенситивных органов могут быть связаны: 1) гипертрофия надпочечников – с повышением секреции адренокортикотропного гормона, вызывающего увеличение уровня холестерина, аскорбиновой и пантотеновой кислот в коре надпочечников, стимуляцию синтеза кортикостероидов [4]; 2) снижение относительной массы надпочечников и селезенки – со стресс-индуцированной тимико-лимфатической инволюцией (гибелью незрелых клеток за счет апоптоза или их миграцией и выходом в циркуляцию,

при этом часть таких клеток, возможно, обретает новые функции, например стволовых клеток [14]).

Поражение слизистой оболочки желудка после СДВ наблюдалось у 80% животных с тяжестью 1 балл у 20% крыс, 2 или 3 балла у оставшихся 60% в соотношении 1:1, множественностью 2 кровоизлияния на животное у 30% крыс, 3 у 40% и 4 у 10%. Индекс поражения составил 4,7.

При СПК повреждение слизистой оболочки желудка отмечалось у 70% животных с тяжестью поражения 1 балл у 40% крыс, 2 балла у 20%, 3 балла у 10% ($p < 0,01$); множественностью 1 поражение у 40% животных, 2 у 30% ($p < 0,01$); индексом поражения 2,80.

Повреждение слизистой оболочки желудка при стрессе, вероятно, связано с повышением синтеза кортикостероидов, которые увеличивают секрецию желудочного сока и нарушают микроциркуляцию тканей [15]; активацией протеолитических ферментов [16]; стимуляцией липопексидации [17] в этих условиях.

Заключение

1. Разработана модель стресса «дефицита времени» – ситуация, когда животное, находясь в предложенной нами установке, стремится избежать контакта с водой, быстро заполняющей спиралевидно расположенный шланг, и никак не может повлиять своими действиями на обста-

Таблица 1 – Изменение относительной массы стресс-сенситивных органов и уровня кортикостероидов в крови крыс после стресса «дефицита времени»

Группа животных	Относительная масса надпочечников, мг/г	Относительная масса селезенки, мг/г	Относительная масса тимуса, мг/г	Концентрация кортикостероидов в крови, нмоль/л
Контроль n=6	0,18 (0,17; 0,20)	4,03 (3,92; 4,24)	2,17 (2,01; 2,28)	21,37 (19,18; 24,26)
СДВ n=6	0,23 (0,22; 0,25)*	3,49 (3,32; 3,74)*	1,60 (1,34; 1,81)*	30,49 (27,15; 31,30)*

Примечание здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю; n – число животных в группе.

Таблица 2 – Сдвиги относительной массы надпочечников, тимуса, селезенки и сывороточного содержания кортикостероидов после стресса «свободного плавания в клетке»

Группа животных	Относительная масса надпочечников, мг/г	Относительная масса селезенки, мг/г	Относительная масса тимуса, мг/г	Концентрация кортикостероидов в крови, нмоль/л
Контроль n=7	0,17 (0,17; 0,25)	4,26 (3,97; 4,31)	2,10 (1,99; 2,15)	23,95 (22,90; 24,39)
СПК n=7	0,25 (0,21; 0,29)*	3,27 (3,12; 3,46)*	1,63 (1,54; 1,85)*	33,51 (32,49; 34,02)*

новку, в которой оказалось, вызывает появление классической «триады» стресса – увеличение относительной массы надпочечников, тимико-лимфатическую инволюцию, поражение слизистой оболочки желудка, а также повышение уровня кортикостероидов в крови, что свидетельствует о развитии стресс-реакции и позволяет отнести примененное нами воздействие к стрессирующему фактору.

2. При сопоставлении изменений, вызванных двумя видами стресса – «дефицита времени» и «свободного плавания в клетке», установлена их практически одинаковая выраженность. Однако модель стресса «дефицита времени» обладает важными преимуществами по сравнению с таковой стресса «свободного плавания в клетке»: животные подвергаются процедуре стрессирования по одной особи, после окончания воздействия экспериментальная установка эффективно очищается от продуктов их жизнедеятельности. Это повышает объективность исследования показателей стресс-реакции.

Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019- 2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)» 2019 – 2020 гг.

Литература

1. Биохимические критерии острого и хронического стресса при иммобилизации крыс / А. И. Гурская [и др.] // Весн. ВДЎ. – 2018. – № 1. – С. 61–65.
2. Сравнительное изучение стресс-индуцированных свободнорадикальных реакций в легочной ткани, печени и сердце у разновозрастных белых крыс / А. С. Чумакова [и др.] // Фундам. исслед. – 2014. – № 12-3. – С. 537–541.
3. Влияние эмоционально-холодового стресса на структурно-функциональное состояние пульпы зубов / И. Г. Островская [и др.] // Кубан. науч. мед. вестн. – 2015. – № 1. – С. 99–102.
4. Effect of acute heat stress on adrenocorticotrophic hormone, cortisol, interleukin-2, interleukin-12 and apoptosis gene expression in rats / L. I. Wang [et al.] // Biomed. Rep. – 2015 May. – Vol. 3, N 3. – P. 425–429.
5. Функциональное состояние митохондриальной поры головного мозга белых крыс в условиях длительного эмоционального стресса / Г. И. Бурджанадзе [и др.] // Журн. стресс-физиологии и биохимии. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 88–96.
6. Юматов, Е. А. Физиологически адекватная экспериментальная модель агрессии и эмоционального стресса / Е. А. Юматов, Е. И. Певцова, Л. А. Мезенцева // Журн. высш. нерв. деятельности им. И. П. Павлова. – 1988. – Т. 38, № 2. – С. 350–354.
7. Судаков, К. В. Новые акценты классической концепции стресса / К. В. Судаков // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 2. – С. 124–130.
8. Бондаренко, С. Н. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / С. Н. Бондаренко, Н. А. Бондаренко, Е. Б. Манухина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157–160.
9. Khan, A. G. Rats track odour trails accurately using a multi-layered strategy with near-optimal sampling / A. G. Khan, M. Sarangi, U. S. Bhalla // Nat. Commun. – 2012 Feb. – Vol. 3. – P. 703.
10. Устройство для моделирования эмоционального стресса у экспериментального животного : пат. 11571 Респ. Беларусь, МПК А 61В 5/16, G 09В 23/28 / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова ; заявитель Вит. гос. мед. ун-т. – № 10171230 ; заявл. 08.06.2017 ; опубл. 30.12.17 // Афіц. бюл. – 2017. – № 6. – С. 118–119.
11. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М. : Медгиз, 1960. – 254 с.
12. Экспериментальная модель пептической язвы желудка / А. И. Воложин [и др.] // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2001. – № 4. – С. 27–28.
13. Виноградов, В. А. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс / В. А. Виноградов, В. М. Полонский // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1983. – Т. 27, № 1. – С. 3–7.
14. Старская, И. С. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе / И. С. Старская, А. В. Полевщиков // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 5. – С. 271–277.
15. Никольский, В. И. Этиология и патогенез острых гастродуоденальных изъязвлений, осложненных кровотечениями / В. И. Никольский, К. И. Сергацкий // Вестн. хирург. гастроэнтерологии. – 2009. – № 4. – С. 53–63.
16. Чегодарь, Д. В. Влияние раствора наносеребра на процессы неспецифического протеолиза в слизистой желудка при моделировании язвенного повреждения / Д. В. Чегодарь, А. В. Кубышкин // Вестн. СПбУ. Сер. 11, Медицина. – 2015. – № 3. – С. 138–148.
17. Михайлова, И. В. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в биоптатах слизистой оболочки желудка / И. В. Михайлова // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2015. – № 8-2. – С. 248–250.

Поступила 03.10.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

- Gurskaya AI, Otvalko EA, Yatskovskaya NM, Chirkin AA. Biochemical criteria for acute and chronic stress in immobilizing rats. *Vesn VDŹ*. 2018;(1):61-5. (In Russ.)
- Chumakova AS, Nesterov YuV, Kur'yanova EV, Tryashev AV. Comparative study of stress-induced free-radical reactions in lung tissue, liver and heart in white rats of different ages. *Fundam Issled*. 2014;(12-3):537-41. (In Russ.)
- Ostrovskaya IG, Vavilova TP, Erofeeva LM, Mitronin AV. Influence of emotional-cold stress on the structural-functional state of dental pulp. *Kuban Nauch Med Vestn*. 2015;(1):99-102. (In Russ.)
- Wang LI, Liu F, Luo Y, Zhu L, Li G. Effect of acute heat stress on adrenocorticotrophic hormone, cortisol, interleukin-2, interleukin-12 and apoptosis gene expression in rats. *Biomed Rep*. 2015 May;3(3):425-429. doi: 10.3892/br.2015.445
- Burdzhanadze G, Menabde K, Gavashelidze M, Kuchukashvili Z, Koshoridze N. Functional state of the mitochondrial pore of the brain of white rats under long-term emotional stress. *Zhurn Ctrress-fiziologii Biokhimii*. 2011;7(4):88-96. (In Russ.)
- Yumatov EA, Pevtsova EI, Mezentsseva LA. Physiologically adequate experimental model of aggression and emotional stress. *Zhurn Vyssh Nerv Deiatel'nosti im IP Pavlova*. 1988;38(2):350-4. (In Russ.)
- Sudakov KV. New accents in the classic stress concept. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny*. 1997;123(2):124-30. (In Russ.)
- Bondarenko SN, Bondarenko NA, Manukhina EB. Influence of different stress and adaptation techniques on behavioral and somatic parameters in rats. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny*. 1999;128(8):157-60. (In Russ.)
- Khan AG, Sarangi M, Bhalla US. Rats track odour trails accurately using a multi-layered strategy with near-optimal sampling. *Nat Commun*. 2012 Feb;3:703. doi: 10.1038/ncomms1712
- Gorodetskaya IV, Gusakova EA; zaiavitel' Vit gos med unt. A device for modeling emotional stress in an experimental animal: pat 11571 Resp Belarus', MPK A 61V 5/16, G 09V 23/28. № u 20171230; zaiavl 08.06.2017; opubl 30.12.17. *Afits Biul*. 2017;(6):118-9. (In Russ.)
- Sel'ye G. Essays on the adaptation syndrome. Moscow, RF: Medgiz; 1960. 254 p. (In Russ.)
- Volozhin AI, Tarasenko LM, Neporada KS, Skrypnik IN. An experimental model of stomach peptic ulcer. *Patol Fiziologii Eksperim Terapii*. 2001;(4):27-8. (In Russ.)
- Vinogradov VA, Polonskiy VM. Effect of neuropeptides on experimental duodenal ulcer in rats. *Patol Fiziologii Eksperim Terapii*. 1983;27(1):3-7. (In Russ.)
- Starskaya IS, Polevshchikov AV. Morphological aspects of thymus atrophy in stress. *Immunologiya*. 2013;34(5):271-7. (In Russ.)
- Nikol'skiy VI, Sergatskiy KI. Etiology and pathogenesis of acute gastroduodenal ulcers complicated by bleeding. *Vestn Khirurg Gastroenterologii*. 2009;(4):53-63. (In Russ.)
- Chegodar' DV, Kubyshkin AV. Influence of nano-silver solution on the processes of nonspecific proteolysis in stomach mucosa during the simulation of ulcer damage. *Vestn SPbU Ser 11 Meditsina*. 2015;(3):138-48. (In Russ.)
- Mikheylova IV. Content of lipid peroxidation products in gastric mucosa biopsy. *Mezhdunar Zhurn Priklad Fundam Issled*. 2015;(8-2):248-50. (In Russ.)

Submitted 03.10.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Гусакова Е.А. – к.б.н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Gusakova E.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General, Physical and Colloid Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей, физической и коллоидной химии. E-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Гусакова Елена Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General, Physical and Colloid Chemistry. E-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Elena A. Gusakova.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТЕМЕННОЙ КОРЕ КРЫС ПОСЛЕ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ L-NAME

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

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 14-20.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE RATS' PARIETAL CORTEX AFTER SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA AND ON THE BACKGROUND OF L-NAME ADMINISTRATION

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

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):14-20.

Резюме.

Ишемия головного мозга представляет собой тяжелое нейродегенеративное состояние, приводящее к глубоким повреждениям центральной нервной системы. Нейроны неокортекса наиболее чувствительны к недостатку кислорода. Через активацию различных изоформ NO-синтазы оксид азота вовлекается в патогенез церебральной ишемии.

Цель исследования – изучение морфологических изменений в теменной коре головного мозга крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения неселективного ингибитора NO-синтазы – этилового эфира Nω-нитро-L-аргинина (L-NAME).

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 20 самках беспородных белых крыс. При проведении экспериментов соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента о защите животных, использующихся для научных целей. Контрольную группу (группа 1) составили ложнооперированные крысы. Субтотальную ишемию (группа 2) моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях тиопенталового наркоза. Крысам второй опытной группы (группа 3) кроме перевязки общих сонных артерий вводили неселективный ингибитор NO-синтазы – L-NAME.

Результаты. У крыс после церебральной ишемии наблюдалось уменьшение количества нормохромных нейронов и увеличение количества патологических форм нейронов. У крыс 3 группы наблюдалось снижение количества гиперхромных несморщенных нейронов, увеличение количества гиперхромных сморщенных нейронов, по сравнению со 2-й группой. При морфометрии нейронов теменной коры у крыс после церебральной ишемии выявлено значительное снижение площади их перикарионов, они становились более вытянутыми и менее округлыми. В группе 3 происходило еще более существенное уменьшение форм-фактора по сравнению с группой 2.

Заключение. Субтотальная ишемия головного мозга приводит к гистологическим нарушениям нейронов теменной коры крыс: уменьшению размеров клеток, снижению количества нормохромных нейронов и увеличению числа патологических форм нейронов, их массивному сморщиванию. Введение неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME усугубляло данные нарушения.

Ключевые слова: церебральная ишемия, неокортекс, этиловый эфир Nω-нитро-L-аргинина.

Abstract.

Cerebral ischemia is a severe neurodegenerative condition, resulting in deep damage to the central nervous system. Neurons of the neocortex are most sensitive to lack of oxygen. Through the activation of various isoforms of NO-synthase, nitric oxide is involved in the pathogenesis of cerebral ischemia.

Objectives. To study morphological changes in the parietal cortex of rats with subtotal cerebral ischemia on the background of the introduction of a nonselective NO-synthase inhibitor – Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME).

Material and methods. The experiments were performed on 20 female white rats. During the experiments, all the requirements of the Directive of the European Parliament on the protection of animals used for scientific purposes were observed. The

control group (group 1) consisted of false-operated rats. Subtotal cerebral ischemia (group 2) was modelled by ligation of both common carotid arteries under thiopental anesthesia. The rats of the second experimental group (group 3) in addition to ligation of both common carotid arteries, were administered a nonselective inhibitor of NO-synthase – L-NAME.

Results. In rats after cerebral ischemia, there was a decrease in the number of normochromic neurons and an increase in the number of pathological forms of neurons. In the rats of the 3rd group, a decrease in the number of hyperchromic unshortened neurons, an increase in the number of hyperchromic wrinkled neurons, compared to group 2 was observed. With morphometry of parietal cortex neurons in rats after cerebral ischemia, a significant decrease in the area of their perikaryons was revealed, they became more elongated and less rounded. In group 3, there was an even more significant decrease in the form factor compared to group 2.

Conclusions. Subtotal cerebral ischemia leads to histological disturbances of neurons in the parietal cortex of rats: a decrease in cell size, a decrease in the number of normochromic neurons and an increase in the number of pathological forms of neurons, and their massive wrinkling. The administration of a non-selective inhibitor of NO-synthase L-NAME aggravated the disorders in question.

Key words: cerebral ischemia, neocortex, Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester.

Церебральная ишемия является тяжелым нейродегенеративным состоянием, приводящим к нарушению сенсомоторных функций центральной нервной системы. Даже кратковременная церебральная ишемия ведет к ее глубоким повреждениям [1]. Нейроны коры головного мозга, и в особенности изокортекса, наиболее чувствительны к недостатку кислорода [2]. Теменная кора представляет собой часть изокортекса наряду с лобной, височной и затылочной корой. В теменной коре, занимающей среднюю часть поверхности больших полушарий головного мозга, находится центральная часть двигательного анализатора, регулирующего произвольные целенаправленные комбинированные движения, а также центральные отделы осязательных, болевых и температурных анализаторов. При повреждении теменной коры сохраняется способность к движению вообще, но исчезает возможность совершать целенаправленные движения [3, 4].

При детализации патогенеза церебральной ишемии возник вопрос об участии оксида азота (NO) в патогенезе ишемического повреждения. Было установлено, что NO образуется в головном мозге при участии нейрональных и экстранейрональных источников и образует «нитергическую систему». Снайдером С.Х. и Бредтом Д.С. в 1989 г. были выявлены участки головного мозга, продуцирующие NO. Благодаря этому фермент NO-синтазы была выделена в чистом виде. Оказалось, что до 2% нейронов коры обладают NO-синтазной активностью, наибольшее же их количество отмечалось в коре мозжечка. В нервной системе NO принимает участие в синаптических связях в качестве нейромедиатора, обеспечивая эффективность синаптической передачи (синаптическую пластичность),

играет роль в регуляции синаптогенеза в период формирования нервной системы и системы церебрального кровотока [5, 6].

Через активацию различных изоформ NO-синтазы NO вовлекается в патогенез ишемических повреждений головного мозга, однако роль нейрональной, макрофагальной и эндотелиальной NO-синтаз в нейродегенерации до конца еще не изучена [7-9].

Цель работы – изучение морфологических изменений в теменной коре головного мозга крыс при субтотальной церебральной ишемии на фоне введения неселективного ингибитора NO-синтазы – этилового эфира Nω-нитро-L-аргинина (Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME)).

Материал и методы

Эксперименты были проведены на 20 самках беспородных белых крыс массой 230±20 г. В ходе исследования соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [10]. Животных содержали в проветриваемом помещении при температуре 22°C при достаточном освещении. Крысы находились на стандартном рационе вивария, им был обеспечен свободный доступ к корму и воде. В одной клетке находилось не более пяти особей. Использование крыс в качестве экспериментальных животных обусловлено сходством ангиоархитектоники и цитоархитектоники коры головного мозга у крыс и человека.

Контрольную группу (группа 1) составили ложнооперированные крысы, которым производился разрез кожи и внутривенно вводили изотонический раствор NaCl. Субтоталь-

ную ишемию головного мозга (ИГМ) (группа 2, опыт 1) моделировали перевязкой обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг). Крысам второй опытной группы (группа 3, опыт 2 (ИГМ+L-NAME)), кроме перевязки общих сонных артерий, вводили неселективный ингибитор NO-синтазы – L-NAME в дозе 5мг/кг. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии.

После декапитации производили извлечение головного мозга, стандартно выделенные участки коры больших полушарий, содержащие и теменную кору, фиксировали в жидкости Карнуа. Намикротомеизготавливали серийные парафиновые срезы и окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Расположение теменной коры в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [11]. В препарате, изготовленном из материала от одного животного, оценивали не менее 30, а в каждой экспериментальной группе – 150 нейронов пятого слоя париетальной коры, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа.

Для статистического анализа полученных в эксперименте данных использовали методы непараметрической статистики (программа Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США)). В описательной статистике для каждого показателя определяли значения медианы (Me), границы процентилей (от 25 до 75) и интерквартильного диапазона (IQR). Количественные результаты представлены в виде Me – медиана, LQ – нижняя граница нижнего квартиля; UQ – верхняя граница верхнего квартиля. Достоверными считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-test с поправкой Бонферони) [12].

Результаты

У крыс контрольной группы на гистологических на препаратах, окрашенных по методу Ниссля, преобладали нормохромные нейроны.

У животных группы ИГМ во внутрен-

нем пирамидном слое теменной коры отмечалось снижение числа нормохромных нейронов и увеличение количества гиперхромных и гипохромных нейронов, а также дегенеративных форм – гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней. Количество гиперхромных нейронов по сравнению с контролем возросло на 11% ($p < 0,05$), гиперхромных сморщенных клеток – на 12% ($p < 0,05$), клеток-теней – на 6% ($p < 0,05$).

У животных группы (ИГМ+L-NAME) наблюдалось снижение количества гиперхромных несморщенных нейронов (на 13%, $p < 0,05$); увеличение количества гиперхромных сморщенных нейронов (на 17%, $p < 0,05$), по сравнению с группой опыт 1 (ИГМ), а по сравнению с контролем – на 29% (рис. 1, 2, табл. 1).

При морфометрии нейронов внутреннего пирамидного слоя теменной коры у животных после церебральной ишемии наблюдалось значительное снижение размеров их перикарионов, они становились более вытянутыми и менее округлыми (табл. 2). Вероятно, данные изменения площади и конфигурации тел нейронов связаны с их сморщиванием. Кроме того, в группе ИГМ+L-NAME происходило еще более существенное уменьшение форм-фактора на 12,5% ($p < 0,05$) по сравнению с группой опыт 1.

Обсуждение

В зоне ишемического повреждения головного мозга происходит накопление метаболизма, отмечается значительное снижение анаболических процессов (в основном синтеза белка). При этом развивается энергодифицит, потенцирующий развитие в нейронах дегенеративных и, впоследствии, некротических изменений. В патогенезе церебральной ишемии важную роль играет нарушение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция, а также эксцитотоксичность, дисбаланс нейромедиаторов, воспалительный процесс и гиперпродукция радикалов кислорода. Совместное их действие приводит к апоптозу нейронов [13-17].

На клеточном уровне происходят существенные морфологические изменения – снижение размеров перикарионов, деформация нейронов, появление дегенеративных форм (гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней), при микроскопии замечены явления сателлитоза и нейронофагии. В корковых структурах экранного типа происходит дезорганизация клеточных слоев.

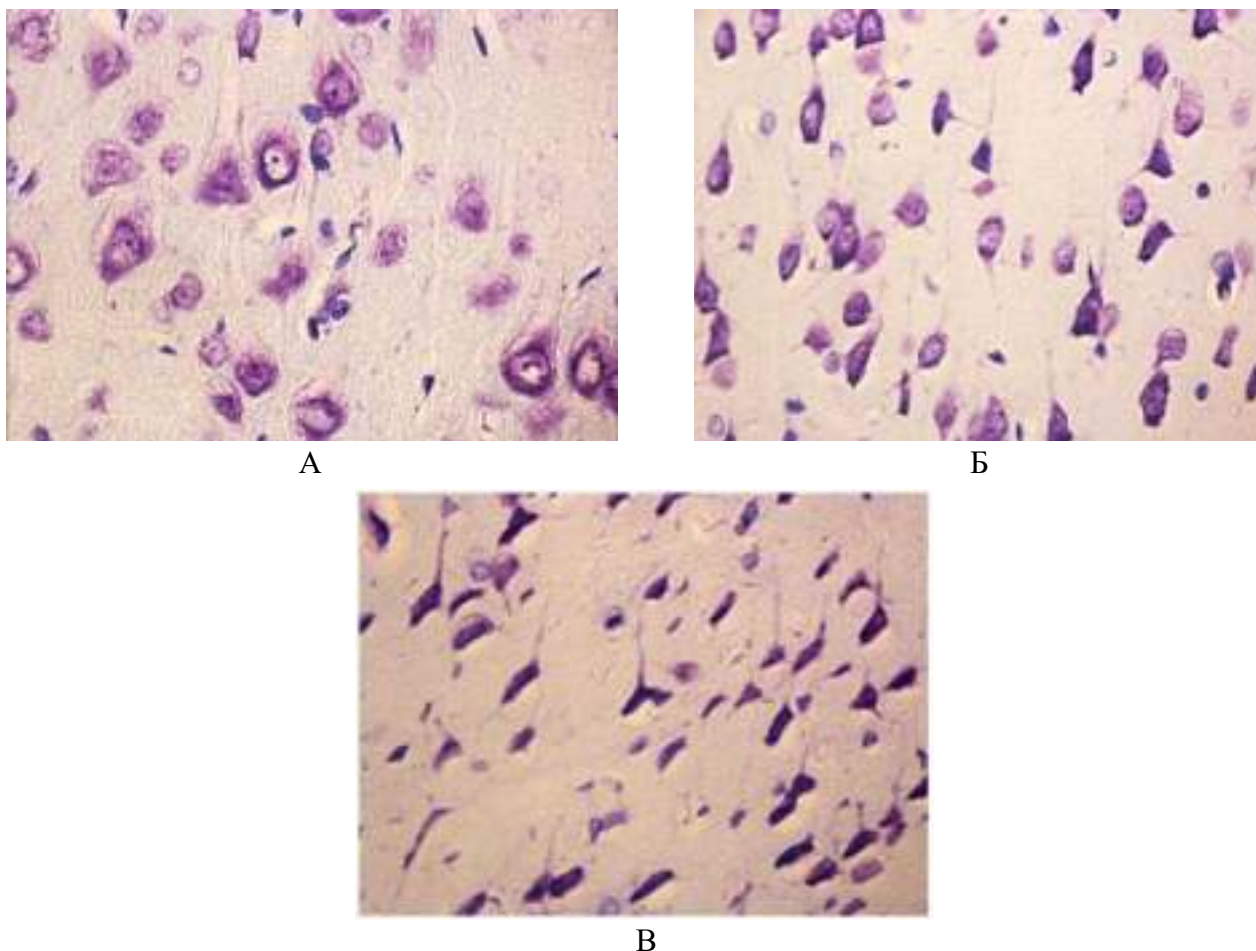


Рисунок 1 – Нейроны пятого слоя теменной коры: А – контроль (преобладают нормохромные нейроны); Б – ИГМ (преобладают гиперхромные нейроны); В – ИГМ+L-NAME (преобладают гиперхромные сморщенные нейроны). Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслю. Ув. объектив х 40.

Таблица 1 – Размеры и форма перикарионов нейронов в теменной коре головного мозга крыс (Ме (LQ; UQ))

Группы животных	Показатели морфометрии		
	площадь, мкм ²	фактор элонгации, ед.	форм-фактор, ед.
контроль	170(110;204)	1,3(1,25;1,35)	0,92(0,9;0,94)
ИГМ	72,5(68;75)*	1,5(1,4;1,6)*	0,8(0,75;0,85)*
ИГМ+L-NAME	69 (59;79)*	1,7(1,6;1,8)*	0,7(0,62;0,72)*#

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

При гистологическом исследовании при церебральной ишемии происходит значительное увеличение количества гиперхромных нейронов. Данные клетки часто расцениваются как маркеры ишемии. Повышенная хроматофилия цитоплазмы этих нейронов свидетельствует о преобладании синтеза белка над его расходом. Сморщивание гиперхромных нейронов происходит вследствие потери воды из-за энергетических и ионных нарушений [17].

При электронно-микроскопическом исследовании

установлено, что ядра гиперхромных сморщенных нейронов имеют извилистую кариолемму с признаками нарушения ее целостности. В кариоплазме присутствуют плотные интерхроматиновые гранулы, которые иногда образуют обширные скопления. Ядрышки часто расположены эксцентрично.

Митохондрии гиперхромных сморщенных нейронов распределены в цитоплазме неравномерно. Отмечается набухание митохондрий и разрушение крист, что свидетельствует о нарушении

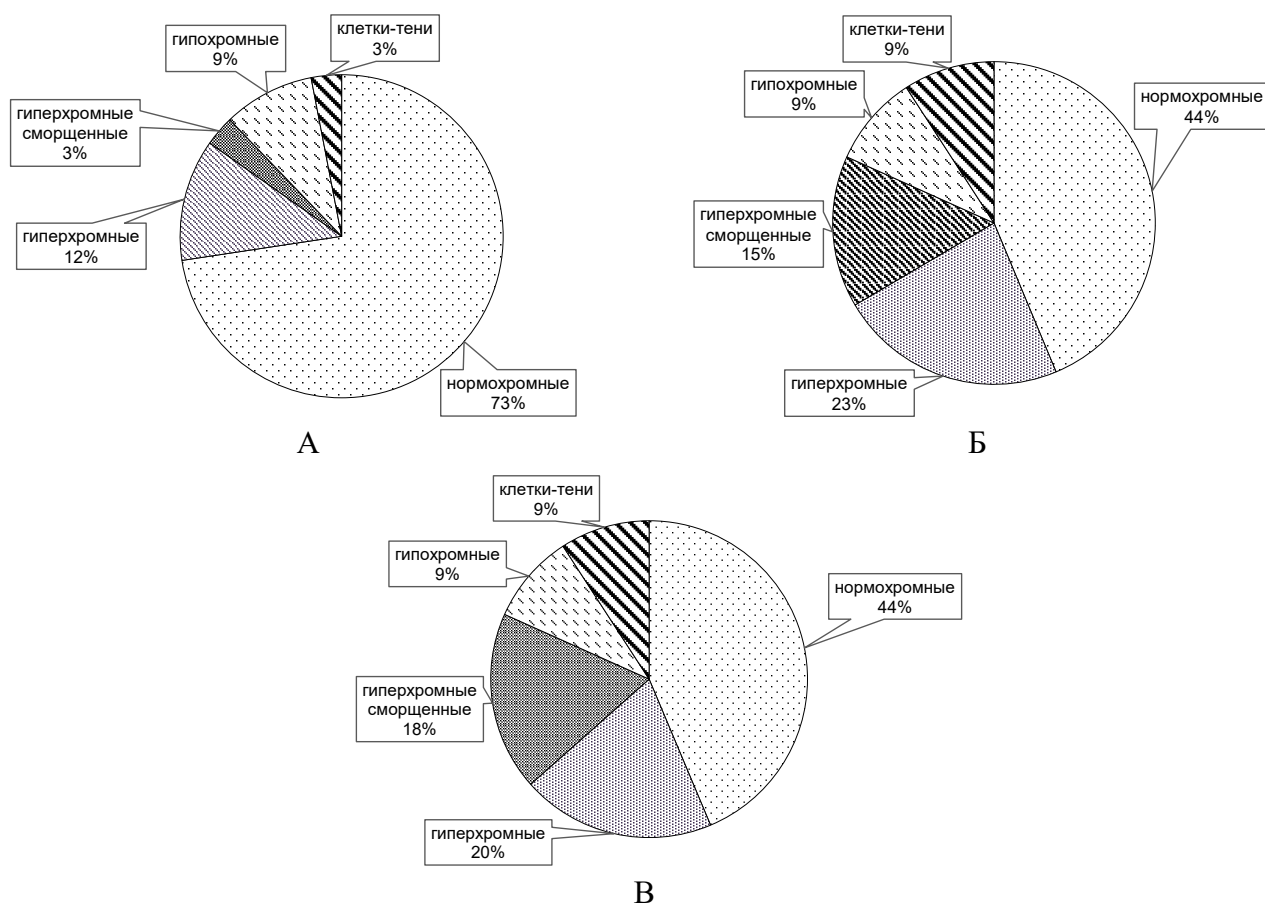


Рисунок 2 – Соотношение различных форм нейронов теменной коры мозга крыс по степени хромотофии цитоплазмы: А – контроль, Б – ИГМ, В – ИГМ+L-NAME.

Таблица 2 – Количество разных форм нейронов на площадь 1 мм² (Me (LQ; UQ,))

Теменная кора	
Нормохромные нейроны	
контроль	3208 (3178;3245)
ИГМ	1932 (1920;1945)*
ИГМ+L-NAME	1928 (1910;1960)*
Гиперхромные несморщенные нейроны	
контроль	538 (404;538)
ИГМ	1008 (941;1008)*
ИГМ+L-NAME	874 (807;874)**
Гиперхромные сморщенные нейроны	
контроль	134 (134;134)
ИГМ	672 (538;673)*
ИГМ+L-NAME	806 (806;806)**
Гипохромные нейроны	
контроль	404 (269;404)
ИГМ	404 (269;538)
ИГМ+L-NAME	404 (269;538)
Клетки-тени	
контроль	134 (0;134)
ИГМ	404 (269;404)*
ИГМ+L-NAME	404 (269;404)*

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

энергетического обеспечения нейронов. Дегенеративные изменения митохондрий вызваны нарушением целостности наружной и внутренней мембран вследствие повышенной проницаемости для ионов. Исходом данных процессов является отек и разрыв органелл [14, 16].

Наблюдается расширение канальцев гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети, изменение их структуры, распад на мелкие гранулы, появление крупных вакуолей и петель. Свободные рибосомы преобладают, образуя в цитоплазме нейронов обширные скопления. Фиксация рибосом к мембранам гранулярной эндоплазматической сети – энергозависимый процесс, обеспечиваемый белком рибофорином. Поэтому дегрануляция цистерн гранулярной эндоплазматической сети свидетельствует о нарастающем энергодифците. Экспорт белка при церебральной ишемии снижен, поэтому протеиновый синтез призван в первую очередь обеспечить собственные нужды клетки. Дегенеративные изменения гранулярной эндоплазматической сети приводят к накоплению синтезированных белков в цитоплазме. Под воздействием развивающейся гипоксии и ацидоза нарастает и их денатурация.

В комплексе Гольджи наблюдается расширение цистерн из-за накопления воды и их частичная фрагментация.

Общее количество и их размеры лизосом возрастают. Наблюдается активация гидролитических ферментов: катепсина, рибонуклеазы, кислой фосфатазы, дезоксирибонуклеазы, гиалуронидазы и выход их в цитоплазму, следствием чего является аутолиз нейрона.

Существует теория, согласно которой сморщенные нейроны образуются из-за незапрограммированного фазового изменения гиалоплазмы. В случае, если ишемическое повреждение достаточно глубоко и превышает компенсаторные возможности организма, гиперхромные сморщенные нейроны утрачивают функциональную активность и их фагоцитирует микроглия [7].

Введение L-NAME приводит к уменьшению антигипоксической резистентности организма, повышению активности миелопероксидазы и перекисного окисления липидов [7, 8].

Заключение

Таким образом, субтотальная ишемия головного мозга приводит к гистологическим нарушениям нейронов теменной коры крыс: умень-

шению размеров клеток, снижению количества нормохромных нейронов и увеличению числа патологических форм нейронов, их массивному сморщиванию. Введение неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME усугубляло данные нарушения. Детализация эффектов NO на характер морфологических изменений может быть осуществлена путем использования селективных ингибиторов NO-синтазы.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (проект M18M-036).

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. Bon, L. I. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons / L. I. Bon, N. Ye. Maksimovich, S. M. Zimatkin // *Bioprocess Engineering*. – 2018. – Vol. 2, N 1. – P. 1–5.
3. Бонь, Е. И. Анатомические особенности коры мозга крысы / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // *Новости мед.-биол. наук*. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 49–54.
4. Бонь, Е. И. Микроскопическая организация изокортекса крысы / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // *Новости мед.-биол. наук*. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 80–88.
5. Endothelium-derived nitric oxide synthase inhibition effects on cerebral blood flow, pial artery diameter, and vascular morphology in rats / R. Prado [et al.] // *Stroke*. – 1992 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 1118–1124.
6. Possible role of nitric oxide in autoregulatory response in rat intracerebral arterioles / Y. Kcjit [et al.] // *Neurosurgery*. – 1998 Apr. – Vol. 42, N 4. – P. 834–842.
7. Максимович, Н. Е. Понятие о нитроксидагической системе мозга (роль экстранейрональных источников) / Н. Е. Максимович // *Журн. ГрГМУ*. – 2004. – № 1. – С. 3–5.
8. Максимович, Н. Е. Понятие о нитроксидагической системе мозга (роль нейрональных источников) / Н. Е. Максимович // *Журн. ГрГМУ*. – 2003. – № 4. – С. 7–10.
9. Максимович, Н. Е. Агрегация тромбоцитов при модуляции пути L-Аргинин-NO у крыс с ишемией головного мозга / Н. Е. Максимович // *Патофизиология и эксперим. терапия*. – 2005. – № 4. – С. 14–15.
10. 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 Journal of the European Union*. – 2010. – Vol. 53. – P. 33–80.
11. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – 6th ed. – London : Academic Press, 2007. – 448 p.
12. Батин, Н. В. Компьютерный статистический анализ данных : учеб.-метод. пособие / Н. В. Батин. – Минск : Ин-т подгот. науч. кадров НАН Беларуси, 2008. – 159 с.
13. Морфологические изменения нейронов головного мозга крыс при двух-, четырехсосудистой моделях ишемического повреждения головного мозга крыс и их коррекция тадалафилом в эксперименте / О. В. Мартынова [и др.] //

Современ. проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 242–249.

14. Рукав, Т. А. Морфофункциональные изменения нейронов фронтальной коры головного мозга в условиях его ишемии-реперфузии / Т. А. Рукав, Н. Е. Максимович, С. М. Зиматкин // Журн. ГрГМУ. – 2012. – № 4. – С. 35–38.
15. Giffard, R. G. Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes / R. G. Giffard, R. A. Swanson // Glia. – 2005. – Vol.

50, N 4. – P. 299–306.

16. 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.
17. 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 14.09.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 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. Bon LI, Maksimovich NYe, Zimatkin SM. Effects of experimental cerebral ischemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons. Bioprocess Engineering. 2018;2(1):1–5. doi: 10.11648/j.be.20180201.11
3. Bon' EI, Zimatkin SM. Anatomical features of the rat brain cortex. Novosti Med-biol Nauk. 2016;14(4):49–54. (In Russ.)
4. Bon' EI, Zimatkin SM. Microscopic organization of rat isocortex. Novosti Med-biol Nauk. 2017;15(4):80–8. (In Russ.)
5. Prado R, Watson BD, Kuluz J, Dietrich WD. Endothelium-derived nitric oxide synthase inhibition effects on cerebral blood flow, pial artery diameter, and vascular morphology in rats. Stroke. 1992 Aug;23(8):1118–24.
6. Kajita Y, Takayasu M, Dietrich HH, Dacey RG Jr. Possible role of nitric oxide in autoregulatory response in rat intracerebral arterioles. Neurosurgery. 1998 Apr;42(4):834–42.
7. Maksimovich NE. The concept of the brain's nitroxidergic system (the role of extraneuronal sources). Zhurn GrGMU. 2004;(1):3–5. (In Russ.)
8. Maksimovich NE. The concept of the brain's nitroxidergic system (the role of neuronal sources). Zhurn GrGMU. 2003;(4):7–10. (In Russ.)
9. Maksimovich NE. Platelet aggregation in L-Arginine-NO pathway modulation in rats with cerebral ischemia.

- Patofiziologiya Eksperim Terapii. 2005;(4):14–5. (In Russ.)
10. 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 Journal of the European Union. 2010;53:33–80.
11. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinate. 6th ed. London: Academic Press; 2007. 448 p.
12. Batin NV. Computer statistical analysis of data: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: In-t podgot nauch kadrov NAN Belarusi; 2008. 159 p. (In Russ.)
13. Martynova OV, Tverskoy AV, Pokrovskiy MV, Martynov MA, Shkileva IYu, Shelyakina EV, i dr. Morphological changes of rat brain neurons in two-, four-vascular models of ischemic brain damage in rats and their correction by tadalafil in the experiment. Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia. 2016;(6):242–9. (In Russ.)
14. Rukan TA, Maksimovich NE, Zimatkin SM. Morphofunctional changes in neurons of the frontal cortex of the brain in conditions of its ischemia-reperfusion. Zhurn GrGMU. 2012;(4):35–8. (In Russ.)
15. Giffard RG, Swanson RA. Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes. Glia. 2005 Jun;50(4):299–306. doi: 10.1002/glia.20167
16. Chan PH. Mitochondria and neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. Neurochem Res. 2004 Nov;29(11):1943–9.
17. Chen H, Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. Neurol Res. 2005 Apr;27(3):280–6.

Submitted 14.09.2018

Accepted 28.01.2019

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.

ИММУНОГИСТОХИМИЯ КАЛЬБИДИНА В НЕЙРОНАХ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗЖЕЧКА ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ У КРЫС

ЕМЕЛЬЯНЧИК С.В.¹, КАРНЮШКО О.А.², ЗИМАТКИН С.М.²

¹Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, г. Гродно, Республика Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 21-29.

IMMUNOHISTOCHEMISTRY OF CALBINDINE IN THE NEURONS OF THE CEREBRAL AND CEREBELLAR CORTEX OF RATS IN CHOLESTASIS

EMELYANCHIK S.V.¹, KARNYUSHKO O.A.², ZIMATKIN S.M.²

¹Grodno State University named after Yanka Kupala, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):21-29.

Резюме.

Цель работы – оценить иммунореактивность белка кальбиндина-D28k в нейронах коры головного мозга и мозжечка крыс после перевязки общего желчного протока (ОЖП) как модели подпечёчного холестаза.

Материал и методы. Иммуногистохимическое исследование проведено на 36 белых крысах-самцах массой 200-250 г. Иммунореактивность белка кальбиндина-D28k определяли на парафиновых срезах в нейронах теменной, фронтальной коры мозга и коре мозжечка через 2, 5, 10, 20, 45 и 90 суток после перевязки ОЖП.

Результаты. Установлено, что в условиях нарастания холестаза, вызванного перевязкой ОЖП, у крыс постепенно возрастает иммунореактивность кальбиндина-D28k в нейронах коры мозга и мозжечка с максимумом на 10-20 сутки опыта. При устранении холестаза в результате разрастания обходных желчевыводящих протоков иммунореактивность кальбиндина в нейронах коры мозга нормализуется на 45-90 сутки после перевязки ОЖП, но остаётся умеренно повышенной в клетках Пуркинье мозжечка. Наиболее выраженные изменения иммунореактивности кальбиндина при холестазе отмечены в клетках Пуркинье мозжечка и внутренних пирамидных нейронах коры головного мозга.

Заключение. При холестазе, вызванном перевязкой ОЖП, у крыс постепенно возрастает иммунореактивность кальбиндина-D28k в нейронах коры мозга и мозжечка, а при устранении холестаза она частично нормализуется. Это свидетельствует о важной роли этого кальций-связывающего белка в процессах адаптации корковых нейронов при подпечёчном холестазе.

Ключевые слова: кальбиндин-D28k, нейроны, кора головного мозга, кора мозжечка, холестаз, крысы.

Abstract.

Objectives. To estimate immunoreactivity of the calbindine-D28k protein in the neurons of the cerebral and cerebellar cortex of rats after the ligation of the common bile duct (CBD), as a model of subhepatic cholestasis.

Material and methods. The immunohistochemical investigation was carried out on 36 white male rats weighing 200-250 g. Immunoreactivity of the calbindine-D28k protein was determined on paraffin sections in the neurons of the parietal, frontal cortex and cerebellum cortex in 2, 5, 10, 20, 45 and 90 days after the CBD ligation.

Results. It has been established that in the conditions of cholestasis increase caused by the CBD ligation, immunoreactivity of calbindine-D28k in the neurons of the rats' cerebral and cerebellar cortex grew with its maximum on the 10th-20th day of the experiment. When cholestasis is eliminated as a result of bypass bile ducts growth, immunoreactivity of calbindine in the cerebral cortex neurons becomes normal on the 45th-90th day after the CBD ligation, but it remains moderately elevated in Purkinje cells of the cerebellum. The most pronounced changes of the calbindine immunoreactivity in cholestasis have been noted in the cerebellum Purkinje cells and internal pyramidal neurons of the cerebral cortex.

Conclusions. In cholestasis caused by the CBD ligation, immunoreactivity of calbindine-D28k in the neurons of the rats'

cerebral and cerebellar cortex gradually increases and on cholestasis elimination it is partially normalized. This testifies to the important role of this calcium-binding protein in the processes of cortical neurons adaptation in subhepatic cholestasis. *Key words: calbindine-D28k, neurons, cerebral cortex, cerebellum cortex, cholestasis, rats.*

В последние десятилетия в мире отмечен рост заболеваемости печени и желчевыводящих путей, связанный с возрастающей химизацией продуктов питания и неблагоприятным действием других факторов внешней и внутренней среды. При этом нередко развивается состояние холестаза – нарушение оттока желчи из печени в 12-перстную кишку, приводящее к нарушению деятельности всех органов и систем организма, включая ЦНС [1]. При этом у пациентов и животных с холестазом развиваются значительные нервно-психические и поведенческие изменения [2, 3].

В предыдущих исследованиях мы обнаружили выраженные гистологические, гистохимические и ультраструктурные изменения в структуре нейронов коры головного мозга и мозжечка крыс при экспериментальном подпечённом холестазе, приводящие к повреждению и гибели значительной их части [1, 4, 5]. Представляет большой интерес изучение при этом молекулярных нейромаркеров, которые могут быть связаны с найденными морфофункциональными нарушениями. Одним из них может быть кальций-связывающий белок кальбиндин. Как известно, Ca^{++} является универсальным внутриклеточным посредником многих нейрогуморальных сигналов, регулятором разнообразных процессов в нейронах, включая нейротрансдукцию. При экстремальных состояниях для клетки (стрессы) внутриклеточная концентрация этого иона существенно возрастает, что может быть причиной чрезмерного возбуждения и гибели нейронов. При этом кальбиндин-D28k может связывать избыток кальция, являясь важным компонентом системы его внутриклеточного гомеостаза [6]. Кальбиндин часто используют в качестве специфического маркера идентификации клеток Пуркинье коры мозжечка [7]. Гиперэкспрессия белка кальбиндина-D28k в клетках Пуркинье коры мозжечка может играть роль в нейропротекции [8].

Поскольку данные литературы по изучению содержания вышеназванного белка в нейронах мозга при холестазе отсутствуют, представилось весьма интересным изучить иммунореактивность кальбиндина-D28k в нейронах коры голов-

ного мозга и мозжечка при моделировании подпечённого холестаза у крыс.

Цель исследования – оценить иммунореактивность белка кальбиндина-D28k в нейронах коры головного мозга и мозжечка крыс после перевязки общего желчного протока (ОЖП) как модели подпечённого холестаза.

Материал и методы

Исследование проведено на 36 беспородных белых крысах-самцах массой 200-250 г. Опытным животным под общим эфирным наркозом перевязывали общий жёлчный проток на 3-5 мм ниже слияния долевых протоков двумя лигатурами с последующим пересечением между ними. Контрольной группе проводили ложную операцию, т.е. лапаротомию без перевязки ОЖП. При проведении опытов соблюдали все правила проведения работ с использованием лабораторных животных. На проведение данного исследования получено разрешение этического комитета УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1, от 11.01.2017).

Через 2, 5, 10, 20, 45 и 90 суток после операции с 9 до 11 часов утра (для синхронизации по времени) по три опытных и контрольных животных забивали декапитацией. Для получения сопоставимых результатов кусочки коры мозга от всех животных обрабатывали параллельно и в одинаковых условиях. Их фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде при +4°C в течение 20 часов, а затем заключали в парафин. Стандартные парафиновые срезы толщиной 7 мкм (фронтальные – для коры мозга и сагиттальные – для коры мозжечка) готовили с помощью микротомы (LeicaRM 2125 RTS, Германия) и монтировали на предметные стекла. Идентификацию структур проводили согласно стереотаксическому атласу мозга крысы [9]. Для исследования брали участки фронтальной (от -4,2 до 1,8 мм) и теменной (от -6,84 до -8,52 мм) доли коры больших полушарий головного мозга, а также участки коры мозжечка в паравермальной области (от -10,08 до -12,72 мм).

Демаскировка антигена после фиксации не использовалась. Для иммуногистохимиче-

ского выявления кальбиндина-D28K применяли первичные поликлональные кроличьи антитела Rabbit polyclonal antibody фирмы Abcam (Великобритания, ab. 11426) в разведении 1:1200 (выбрано как оптимальное из ряда разведений: 1:100 – 2000), при +4°C, экспозиция 20 ч, во влажной камере. Для выявления связавшихся первичных антител использовали набор EXPOSE Mouse and Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit Abcam (Великобритания, ab. 80437). В качестве отрицательного контроля использовали препараты, при изготовлении которых вместо первичных антител срезы обрабатывали нормальной кроличьей сывороткой (иммунопозитивная окраска в них отсутствовала). Внутренним отрицательным контролем служили мозговые оболочки (они не должны окрашиваться), а положительным контролем – клетки Пуркинье мозжечка, известные своей высокой иммунореактивностью к кальбиндину.

Изучение иммуногистохимических препаратов, их микрофотографирование и цитофотометрию проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения Image Warp (BitFlow, США).

Полученные результаты обрабатывали методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10,0 для Windows. Достоверными считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$ (Mann-Whitney U-test).

Результаты

Иммуногистохимические препараты, при изготовлении которых вместо первичных антител срезы обрабатывали нормальной кроличьей сывороткой, а также мозговые оболочки во всех препаратах не окрашивались.

Кора головного мозга

Во втором слое лобной и теменной коры головного мозга большинство нейронов умеренно иммунопозитивны по кальбиндину. Продукты иммуногистохимической реакции в виде мелких темно-коричневых гранул распределены по всему перикариону и в начальных участках отростков, преимущественно дендритов (рис. 1А, 2А). В третьем, пятом и шестом слоях коры видны единичные нейроны с высокой иммунореактивностью кальбиндина (по количеству они состав-

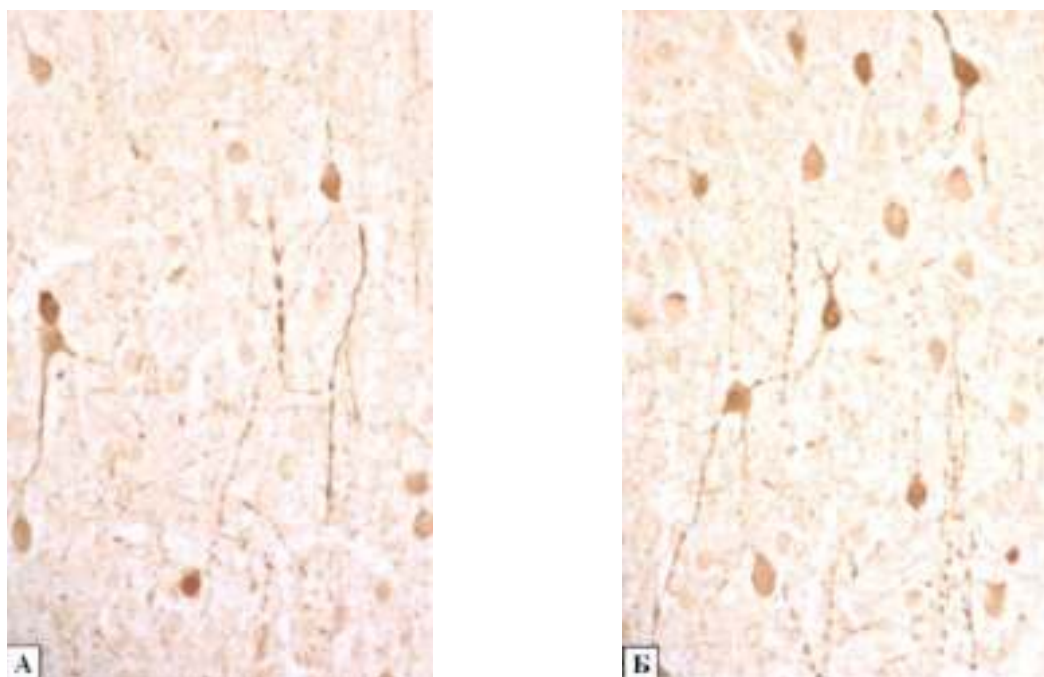


Рисунок 1 – Экспрессия кальбиндина в нейронах третьего - пятого слоев фронтальной коры мозга крыс в контроле – А (10 суток после ложной операции) и увеличение количества иммунопозитивных нейронов в опыте – Б (10 суток холестаза). Иммуногистохимическая реакция на кальбиндин-D28K.

Ув. 200. Цифровая микрофотография.

ляют менее 1% от общего числа нейронов, выявляемых по Нисслию). Встречаются также нейроны с умеренной и низкой иммунореактивностью, но большинство нейронов в этих слоях иммунонегативны. Многие нервные волокна окрашиваются

прерывисто, «чёткообразно» (рис. 1А).

В лобной коре головного мозга на вторые сутки после перевязки ОЖП в некоторых препаратах определены группы иммунопозитивных клеток в виде колонок, идущих от второго до

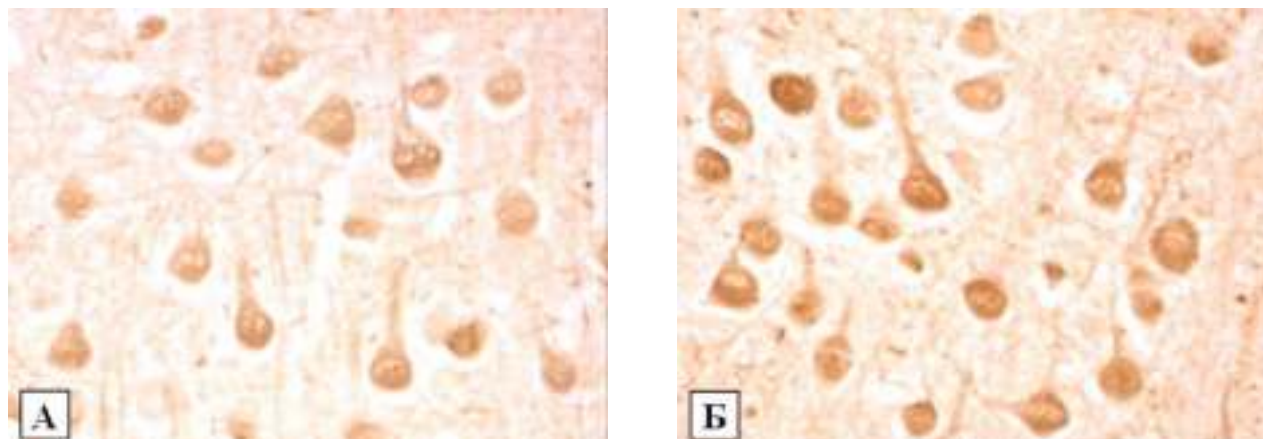


Рисунок 2 – Иммунореактивность кальбиндина в нейронах второго слоя теменной коры мозга крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции) и увеличение её в опыте – Б (20 суток холестаза).

Иммуногистохимическая реакция на кальбиндин - D28K. Ув. 400. Цифровая микрофотография.

Таблица 1 – Количество кальбиндин-позитивных нейронов во фронтальной и теменной коре головного мозга контрольных крыс и в разные сроки после перевязки ОЖП (штук в 1 мм²) (Me±IQR)

Слой коры	Фронтальная		Теменная	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
2 суток				
третий	6,50±0,50	7,70±0,90*↑	7,50±0,60	8,50±0,40*↑
пятый	6,10±0,0	7,20±0,90*↑	7,10±0,50	8,60±0,20*↑
шестой	3,10±0,30	4,40±1,10*↑	3,40±0,30	3,40±0,50*↑
5 суток				
третий	6,40±0,10	9,0±1,20*↑	7,40±0,70	9,90±0,60*↑
пятый	6,10±0,70	7,50±0,60*↑	7,0±0,80	8,70±0,30*↑
шестой	3,20±0,40	3,80±0,50*↑	3,30±0,20	4,0±0,20*↑
10 суток				
третий	6,30±0,20	8,90±1,40*↑	7,60±0,10	10,50±0,60*↑
пятый	6,50±0,50	10,60±0,90*↑	6,90±0,30	11,30±0,50*↑
шестой	3,20±0,70	4,90±0,20*↑	3,3±0,30	5,70±0,30*↑
20 суток				
третий	6,10±0,20	10,20±1,10*↑	7,60±0,80	12,10±0,50*↑
пятый	6,20±0,60	10,60±0,90*↑	7,20±0,50	12,70±0,30*↑
шестой	3,10±0,40	6,10±1,20*↑	3,40±0,40	6,30±0,30*↑
45 суток				
третий	6,30±0,30	6,30±0,20	7,40±0,70	7,20±0,70
пятый	6,20±0,40	6,30±0,40	7,20±0,10	7,10±0,50
шестой	3,10±0,40	3,20±0,40	3,10±0,20	3,0±0,40
90 суток				
третий	6,10±0,30	6,10±0,50	7,10±0,70	7,10±0,20
пятый	6,30±0,40	6,0±0,90	7,0±0,10	7,20±0,50
шестой	3,10±0,40	3,20±0,20	3,10±0,20	3,10±0,60

Примечание:* – p<0,05 по сравнению с контролем; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра.

шестого слоя коры. Подобное явление в другие сроки эксперимента не наблюдалось. При этом происходит увеличение количества нейронов с высокой иммунореактивностью в третьем слое в 1,2 раза, в пятом – в 1,2 раза, в шестом – в 1,4 раза. Однако средняя иммунореактивность кальбинина в цитоплазме перикарионов нейронов второго слоя снижена на 6,0%, а в пятом – на 6,8% (табл. 1, 2).

Пятисуточный холестаз приводит к увеличению количества высокоиммунопозитивных нейронов в третьем слое в 1,4 раза, в пятом – в 1,2 раза, а в шестом – в 1,2 раза. При этом отмечено увеличение экспрессии данного белка в нейронах третьего слоя коры (на 5,7%) (табл. 1, 2).

Десятисуточный холестаз вызывает увеличение количества иммунопозитивных клеток в третьем слое – в 1,4 раза, в пятом – в 1,6 раза, а в шестом – в 1,5 раза. Иммунореактивность кальбинина в нейронах второго слоя возрастает на 10,5%, в третьем – на 10,9% и в пятом – на 7,3%.

При этом если процентное соотношение нейронов с сильной, средней и слабой экспрессией в третьем слое в контроле примерно одинаковое, то в опыте нейроны с сильной активностью составляют 42,4%, средней – 28,2% и слабой – 29,4%. В пятом слое картина примерно идентичная: нейроны с сильной иммунореактивностью составляют 45,0%, со средней – 28,8% и слабой – 26,2% (рис. 1, табл. 1, 2).

Двадцатисуточный холестаз приводит к увеличению количества иммунопозитивных нейронов в третьем слое в 1,7 раза, в пятом – в 1,7 раза, в шестом – в 2,0 раза. При этом иммунореактивность кальбинина во втором слое увеличена на 26,1%, в третьем – на 17,1% и в пятом – на 7,7%. При этом если процентное соотношение нейронов третьего слоя с высокой, средней и малой иммунореактивностью в контроле примерно равное, то в опыте происходит увеличение нейронов с сильной до 60,2%, средней – до 25,8% и слабой – до 14,0%. В пятом слое картина пример-

Таблица 2 – Иммунореактивность кальбинина в нейронах слоев фронтальной и теменной коры головного мозга контрольных крыс и в разные сроки холестазы (ед.×10³) (Me±IQR)

Слой коры	Фронтальная		Теменная	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
2 суток				
второй	204,35±32,28	192,11±16,84***↓	227,42±17,89	218,40±18,90***↓
третий	308,97±21,72	302,84±45,94	335,53±18,27	329,65±50,62
пятый	348,73±26,20	324,96±53,63**↓	380,56±20,88	355,15±48,24***↓
5 суток				
второй	198,39±24,49	189,85±49,62	218,17±22,53	220,41±33,62
третий	292,48±48,65	309,20±39,12**↑	322,10±37,06	355,65±33,35***↑
пятый	362,64±45,46	360,14±32,84	383,48±29,28	400,26±30,84***↑
10 суток				
второй	205,02±32,19	226,48±57,97***↑	228,12±19,72	229,95±62,59
третий	303,40±33,62	336,48±41,0***↑	334,11±28,54	377,32±63,33***↑
пятый	363,20±34,62	389,55±68,83**↑	388,46±20,33	417,0±69,87*↑
20 суток				
второй	198,04±41,73	249,70±38,55***↑	222,78±26,14	240,15±61,13***↑
третий	311,26±36,65	364,62±55,56***↑	336,0±24,73	387,59±55,52***↑
пятый	354,51±41,84	381,98±65,72**↑	376,68±24,71	430,48±62,25***↑
45 суток				
второй	199,56±40,22	202,23±26,67	225,66±20,53	226,48±15,08
третий	305,95±27,92	293,85±26,25	334,16±17,92	321,45±39,39
пятый	350,19±23,52	354,46±28,06	379,40±21,98	394,13±31,29**↑
90 суток				
второй	202,32±28,20	203,30±19,52	230,14±15,16	228,29±18,62
третий	312,30±24,50	305,21±34,50	342,09±15,49	333,15±26,75
пятый	358,69±37,77	351,27±37,48	385,50±16,69	382,59±23,42

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра; ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра.

но идентична: нейроны с сильной активностью составляют 60,8%, со средней – 22,2% и слабой – 17,0% (табл. 1, 2).

Через 45 и 90 суток после перевязки ОЖП во всех слоях фронтальной коры в опыте и контроле разницы в количестве кальбиндин-иммунореактивных нейронов и интенсивности их окрашивания не определено (табл. 1, 2).

В теменной коре мозга крыс через 2 суток после перевязки ОЖП происходит увеличение количества иммунопозитивных нейронов в третьем слое в 1,1 раза, а в пятом – в 1,2 раза. При этом во втором слое выявлено снижение экспрессии кальбиндина-D28k на 4,0%, а в пятом – на 6,7%. Через 5 суток после перевязки ОЖП количество иммунопозитивных нейронов в третьем слое теменной коры увеличивается в 1,3 раза, в пятом – в 1,2 раза и в шестом – в 1,2 раза. При этом в нейронах третьего слоя иммунореактивность кальбиндина увеличена на 10,4%, а в пятом слое – на 4,4% (табл. 1, 2).

Через 10 суток после перевязки ОЖП происходит увеличение количества иммунопозитивных нейронов в третьем слое в 1,4 раза, в пятом – в 1,6 раза и в шестом – в 1,7 раза. При этом в третьем слое происходит увеличение иммунореактивности данного белка на 12,9% и в пятом – на 7,3%. Процентное соотношение в третьем слое нейронов с сильной, средней и слабой экспрессией в контроле примерно равное, а в опыте с сильной иммунореактивностью – до 44,4%, средней – до 30,2% и слабой – до 25,4%. В пятом слое аналогичные изменения: с сильной активностью – до 47,0%, со средней – до 30,8% и слабой – до 22,2% (табл. 1, 2).

Через 20 суток после перевязки ОЖП происходит увеличение количества иммунопозитивных нейронов в третьем слое в 1,6 раза, в пятом – в 1,8 раза, в шестом – в 1,9 раза. При этом во втором слое отмечено увеличение иммунореактивности кальбиндина на 7,8% (рис. 2), в третьем – на 15,4% и пятом – на 14,3%. Если в контроле процентное соотношение нейронов в третьем и пятом слое с сильной, средней и слабой иммунореактивностью примерно равное, то в опыте происходит увеличение нейронов с сильной иммунореактивностью до 62,2%, со средней – до 25,8% и слабой – до 12,0%. В пятом слое картина примерно идентичная: с сильной активностью – до 65,8%, со средней – до 20,2% и слабой – до 14,0% (табл. 1, 2).

Спустя 45 и 90 суток после перевязки ОЖП количество кальбиндин-иммунопозитивных нейронов в контроле и опыте не различается, а иммунореактивность кальбиндина достоверно повышена только на 45 сутки в нейронах пятого слоя (на 3,9%) (табл. 1, 2).

Кора мозжечка

Результаты иммуногистохимического исследования кальбиндина в коре мозжечка в контроле показали высокое содержание этого белка в перикарионах клеток Пуркинье и их дендритах, интенсивно ветвящихся в молекулярном слое (рис. 3А). В телах клеток Пуркинье определены мелкие гранулы коричневого цвета, относительно равномерно распределенные по цитоплазме. Внутри ядер видны более крупные гранулы, напоминающие глыбки хроматина. В зернистом

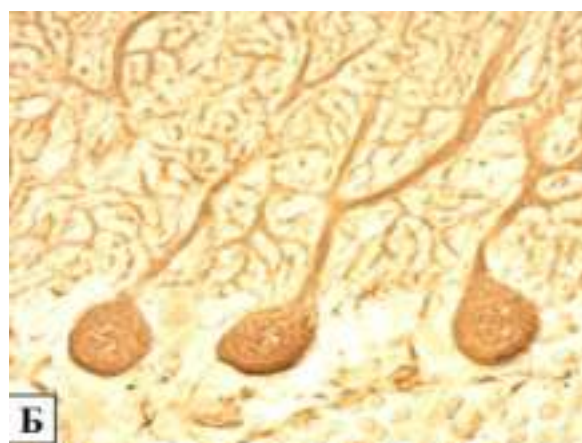
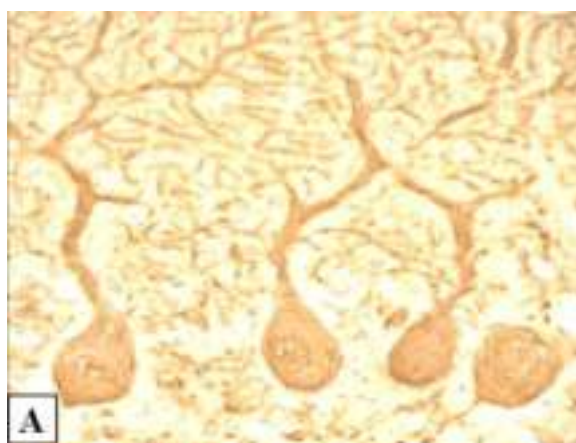


Рисунок 3 – Экспрессия белка кальбиндина в коре мозжечка крыс в контроле – А (20 суток после ложной операции) и ее увеличение в опыте – Б (20 суток холестаза). Видны иммунопозитивные перикарионы клеток Пуркинье. Иммуногистохимическая реакция на белок кальбиндин - D28K.

Ув. 400. Цифровая микрофотография.

Таблица 3 – Иммунореактивность кальбиндина в перикарионах клеток Пуркинье мозжечка контрольных крыс и в разные сроки после перевязки общего жёлчного протока (ед. $\times 10^3$) (Me \pm IQR)

Сутки	Контроль	Опыт
2	307,47 \pm 39,05	256,0 \pm 46,54***↓
5	298,47 \pm 28,73	292,69 \pm 39,28
10	295,05 \pm 39,35	376,0 \pm 82,38***↑
20	299,72 \pm 42,32	362,09 \pm 22,78***↑
45	298,88 \pm 39,45	338,12 \pm 21,86***↑
90	290,72 \pm 43,47	326,24 \pm 9,47***↑

Примечание:*** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ↓ – статистически значимое снижение изучаемого параметра. ↑ – статистически значимое увеличение изучаемого параметра.

слое коры мозжечка выявляются умеренно окрашенные клетки-зёрна и моховидные волокна.

Через двое суток после перевязки ОЖП в перикарионах клеток Пуркинье экспрессия белка кальбиндина снижается на 16,7%, а через 5 суток она не отличается от контрольных значений (табл. 3).

Через 10 суток после перевязки ОЖП в перикарионах клеток Пуркинье экспрессия кальбиндина увеличивается на 27,4%, а через 20 дней – на 20,8% (рис. 3, табл. 3).

Через 45 и 90 суток после перевязки ОЖП иммунореактивность кальбиндина в клетках Пуркинье остаётся повышенной на 12,2% и 8,2% соответственно (табл. 3).

Обсуждение

В наших предыдущих исследованиях установлено, что после перевязки ОЖП у крыс постепенно развивается холестаза с максимумом его проявлений на 10-20 сутки опыта, что сопровождается глубокими структурными и гистохимическими нарушениями в нейронах коры мозга и мозжечка и гибелью до 14% нейронов и 60% животных [1, 4, 5]. Затем, на 45-90 сутки опыта, у выживших животных и в сохранившихся нейронах все выявленные нарушения постепенно нормализуются. Это объясняется разрастанием обходных желчевыводящих путей, восстановлением оттока желчи в 12-перстную кишку и устранением холестазы [5, 10].

В условиях нарастающего холестазы количество кальбиндин-иммунореактивных нейронов во фронтальной и теменной коре мозга постепенно увеличивается: на 10-20% на вторые сутки после перевязки ОЖП и на 70-100% на 20-е сутки. Интересно, что после нее средняя иммунореактивность кальбиндина в нейронах в динамике

холестазы меняется волнообразно: сначала, через двое суток после перевязки ОЖП, в нейронах коры мозга и мозжечка снижается, затем постепенно возрастает с максимумом на 10-20 сутки, позднее (через 45 и 90 суток) частично нормализуется параллельно со всеми другими структурными и гистохимическими параметрами. Какую же роль играет кальций-связывающий и депонирующий белок кальбиндин в этих реактивных и адаптационных изменениях корковых нейронов?

При экстремальных состояниях для клетки (стресс) внутриклеточная концентрация этого иона существенно возрастает, что может быть причиной чрезмерного возбуждения и гибели нейронов. Безусловно, холестаза является таким экстремальным состоянием и мощным метаболическим стрессом для всего организма и нейронов мозга. При этом триггером его, вероятно, является резкое повышение в крови билирубина (с максимумом на 5-е сутки после перевязки ОЖП) и токсических жёлчных кислот [1]. Пока не показано, но весьма вероятно и повышение при холестазе содержания кальция в нейронах мозга. Вероятно, это и сопровождается повышением экспрессии кальбиндина в нейронах с максимумом на 10-20 сутки, в период наиболее тяжёлых структурных и гистохимических нарушений в корковых нейронах мозга. Известно, что кальбиндин-D28k может связывать избыток кальция, являясь важным компонентом системы внутриклеточного гомеостаза этого иона [6], в том числе и в условиях эксайтотоксичности, вызванной возбуждающим медиатором глутаматом [11]. Известно, что гиперэкспрессия белка кальбиндина-D28k в клетках Пуркинье коры мозжечка может играть роль в нейропротекции [8]. Поэтому вполне возможно, что кальбиндин таким образом предохраняет нейроны мозга от гибели в условиях холестазы. Можно предполагать,

что в коре мозга и мозжечка крыс при холестазах выживают именно нейроны с повышенной экспрессией кальбиндина. Интересно, что в клетках Пуркинье мозжечка повышенная иммунореактивность кальбиндина сохраняется даже в отдалённые сроки после устранения холестаза, когда большинство структурных и метаболических параметров полностью нормализуется. Возможно, эта долгосрочная гиперэкспрессия кальбиндина обеспечит повышенную выживаемость нейронов в условиях возможного повторного холестаза.

Интересно, что нейроны с высокой иммунореактивностью кальбиндина по количеству, размерам и форме очень напоминают гиперхромные нейроны коры мозга и мозжечка, количество которых при холестазах также значительно возрастает [1, 5]. В этих нейронах увеличено количество свободных рибосом, синтезирующим белок для собственных нужд клетки, что обеспечивает адаптацию к неблагоприятным условиям и выживание нейронов [12]. Одним из интенсивно синтезируемых белков и может быть кальбиндин.

Заключение

1. В условиях нарастания холестаза, вызванного перевязкой общего жёлчного протока у крыс, иммунореактивность кальбиндина в нейронах коры мозга и мозжечка постепенно возрастает с максимумом на 10-20 сутки опыта.

2. При устранении холестаза в результате разрастания обходных желчевыводящих протоков иммунореактивность кальбиндина в нейронах коры мозга нормализуется, но остаётся несколько повышенной в клетках Пуркинье коры мозжечка.

3. Более выраженные изменения иммунореактивности кальбиндина при холестазах отмечены в клетках Пуркинье коры мозжечка и внутренних пирамидных нейронах коры головного мозга.

4. Выявленные изменения иммунореактивности кальбиндина-D28k свидетельствуют о важной роли этого кальций-связывающего белка

в процессах адаптации корковых нейронов при холестазах.

Литература

1. Емельянчик, С. В. Мозг при холестазах / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин. – Гродно : ГрГУ, 2011. – 268 с.
2. Ганиткевич, Я. В. Влияние задержки и потерь желчи на аналитико-синтетическую деятельность коры головного мозга / Я. В. Ганиткевич // Журн. высшей нерв. деятельности им. И. П. Павлова. – 1959. – Т. 9, № 5. – С. 690–700.
3. Behavioral alterations and fos protein immunoreactivity in brain regions of bile duct-ligated cirrhotic rats / L. Le Sueur-Maluf [et al.] // An Acad. Bras. Cienc. – 2015 Mar. – Vol. 87, N 1. – P. 331–493.
4. Емельянчик, С. В. Структурные и гистохимические изменения в клетках Пуркинье мозжечка крыс при холестазах / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Морфология. – 2013. – Т. 143, № 2. – С. 19–23.
5. Емельянчик, С. В. Структурные и гистохимические изменения в нейронах фронтальной коры мозга крысы при холестазах / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Морфология. – 2018. – Т. 133, № 1. – С. 7–12.
6. Platinum drugs and neurotoxicity: effects on intracellular calcium homeostasis / V. M. Piccolini [et al.] // Cell Biol. Toxicol. – 2013 Oct. – Vol. 29, N 5. – P. 339–353.
7. Downregulation of Purkinje cell activity by modulators of small conductance calcium-activated potassium channels in rat cerebellum / T. V. Karelina [et al.] // Acta Naturae. – 2016 Oct-Dec. – Vol. 8, N 4. – P. 91–99.
8. Single course of antenatal betamethasone produces delayed changes in morphology and calbindin-D28k expression in a rat's cerebellar Purkinje cells / R. Pascual [et al.] // Acta Neurobiol. Exp. (Wars). – 2014. – Vol. 74, N 4. – P. 415–423.
9. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – 6th ed. – London : Academic Press, 2007. – 448 p.
10. Емельянчик, С. В. К моделированию подпеченочного холестаза у крыс / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Новости мед.-биол. наук. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 56–61.
11. Slemmer, J. E. Don't get too excited: mechanisms of glutamate-mediated Purkinje cell death / J. E. Slemmer, C. I. De Zeeuw, J. T. Weber // Prog. Brain Res. – 2005. – Vol. 148. – P. 367–390.
12. Зиматкин, С. М. Темные нейроны мозга / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // Морфология. – 2017. – Т. 156, № 6. – С. 81–86.

Поступила 03.10.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Emel'yanchik SV, Zimatkin SM. The brain in cholestasis. Grodno, RB: GrGU, 2011. 268 p. (In Russ.)
2. Ganitkevich YaV. Influence of bile latency and bile loss on the analytic and synthetic activity of the cerebral

cortex. Zhurn Vysshei Nerv Deiatel'nosti im IP Pavlova. 1959;9(5):690-700. (In Russ.)

3. Le Sueur-Maluf L, Viana MB, Nagaoka MR, Amorim AL, Cardoso AN, Rodrigues BC1, et al. Behavioral alterations and fos protein immunoreactivity in brain regions of bile duct-ligated cirrhotic rats. An Acad Bras Cienc. 2015

- Mar;87(1):331-493. doi: 10.1590/0001-3765201420130262
4. Emel'yanchik SV, Zimatkin SM. Structural and histochemical changes in Purkinje cells of rat cerebellum in cholestasis. *Morfologiya*. 2013;143(2):19-23. (In Russ.)
5. Emel'yanchik SV, Zimatkin SM. Structural and histochemical changes in the neurons of the frontal cortex of the rat brain in cholestasis. *Morfologiya*. 2018;133(1):7-12. (In Russ.)
6. Piccolini VM, Bottone MG, Bottiroli G, De Pascali SA, Fanizzi FP, Bernocchi G. Platinum drugs and neurotoxicity: effects on intracellular calcium homeostasis. *Cell Biol Toxicol*. 2013 Oct;29(5):339-53. doi: 10.1007/s10565-013-9252-3
7. Karelina TV, Stepanenko YD, Abushik PA, Sibarov DA, Antonov SM. Downregulation of Purkinje cell activity by modulators of small conductance calcium-activated potassium channels in rat cerebellum. *Acta Naturae*. 2016 Oct-Dec;8(4):91-99.
8. Pascual R, Valencia M, Larrea S, Bustamante C. Single course of antenatal betamethasone produces delayed changes in morphology and calbindin-D28k expression in a rat's cerebellar Purkinje cells. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2014;74(4):415-23.
9. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. London: Academic Press; 2007. 448 p.
10. Emel'yanchik SV, Zimatkin SM. To the modeling of hepatic cholestasis in rats. *Novosti Med-Biol Nauk*. 2018;17(2):56-61. (In Russ.)
11. Slemmer JE, De Zeeuw CI, Weber JT. Don't get too excited: mechanisms of glutamate-mediated Purkinje cell death. *Prog Brain Res*. 2005;148:367-90. doi: 10.1016/S0079-6123(04)48029-7
12. Zimatkin SM, Bon' EI. Dark brain neurons. *Morfologiya*. 2017;156(6):81-6. (In Russ.)

Submitted 03.10.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Емельянчик С.В. – к.м.н., доцент кафедры зоологии и физиологии человека и животных, Гродненский государственный университет им. Я.Купалы;

Карнюшко О.А. – к.б.н., ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет;

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

Information about authors:

Emelyanchik S.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Zoology & Human and Animal Physiology, Grodno State University named after Yanka Kupala;

Karnyushko O.A. – Candidate of Biological Sciences, lecturer of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, 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 гистологии, цитологии и эмбриологии. E-mail: karnyushko-olga@mail.ru – Карнюшко Ольга Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Histology, Cytology & Embryology. E-mail: karnyushko-olga@mail.ru – Olga A. Karnyushko.

ВЛИЯНИЕ ЭРАДИКАЦИИ МИКРООРГАНИЗМА *HELICOBACTER PYLORI* НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ДЛИТЕЛЬНО ПРИНИМАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ДИКАРЕВА Е.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 30-38.

THE EFFECT OF *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION ON THE MORPHOLOGICAL STATE OF THE GASTRIC MUCOSA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WHO HAVE BEEN TAKING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR A LONG TIME

DIKAREVA E.A.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(1):30-38.

Резюме.

Цель – провести проспективную оценку влияния эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на слизистую оболочку (СО) желудка у пациентов с ревматоидным артритом (РА), которые длительное время используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Материал и методы. В исследование было включено 116 пациентов с РА и с хеликобактерной инфекцией, которые в течение длительного времени принимали НПВС. Методом рандомизации сформировано 2 группы: группа пациентов, которым проводили эрадикацию *H. pylori* (57 человек), и группа сравнения (59 обследованных), где эрадикационная терапия не выполнялась. Повторное обследование для выявления эндоскопических признаков гастропатии, индуцированной приемом НПВС (НПВС-гастропатии) после проведенного лечения, выполнено у 45 пациентов, получавших эрадикационную терапию, и у 16 обследованных из группы сравнения через 0,50 (0,25; 0,91) года.

Результаты. Частота успешной эрадикации *H. pylori* у пациентов с РА, длительно принимающих НПВС, составила 82,2%. У пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* установлено статистически значимое снижение в СО антрального отдела желудка показателей активности ($p<0,001$), воспаления ($p<0,001$) и атрофии ($p=0,017$), а в СО фундального отдела – показателей активности ($p<0,001$) и воспаления ($p<0,001$). В группе сравнения, где эрадикационная терапия не проводилась, не было выявлено статистически значимых различий по морфологическим показателям СО желудка.

Заключение. Успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*, проведенная на фоне длительного приема НПВС, у пациентов с РА, которые и в дальнейшем продолжали принимать эти лекарственные средства, сопровождалась положительной динамикой морфологических показателей СО желудка.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нестероидные противовоспалительные средства, эрадикация, *Helicobacter pylori*.

Abstract.

Objectives. To make a prospective evaluation of the effect of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication on the gastric mucosa (GM) in patients with rheumatoid arthritis (RA) who have been taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a long time.

Material and methods. The study included 116 patients with RA and with *H. pylori* infection, who took NSAIDs for a long time. Two groups were formed by means of randomization: a group of patients who underwent *H. pylori* eradication (57 persons); and a comparison group (59 subjects), in which eradication therapy was not used. The follow-up examination to identify endoscopic signs of gastropathy induced the intake of NSAIDs (NSAID-gastropathy) after the provided treatment was conducted in 45 patients who received eradication therapy and in 16 patients from the comparison group in 0.50 (0,25; 0,91) a year.

Results. The frequency of successful *H. pylori* eradication in patients with RA who had been taking NSAIDs for a long time made up 82,2%. Patients with successful *H. pylori* eradication demonstrated a statistically significant decrease in the indices of activity ($p<0,001$), inflammation ($p<0,001$) and atrophy ($p=0,017$) in the GM of the antrum and that in the indices of activity ($p<0,001$) and inflammation ($p<0,001$) in the GM of the fundus of the stomach. In the comparison group, where eradication therapy hadn't been provided, no statistically significant differences in the morphological parameters of the gastric mucosa were revealed.

Conclusions. Successful eradication of the *H. pylori* microorganism in patients with RA, who had been taking NSAIDs for a long time and continued to take them in the future, was accompanied by a positive dynamics of the GM morphological parameters.

Key words: *rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, eradication, Helicobacter pylori.*

В настоящее время наиболее используемыми лекарственными средствами являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В то же время прием данных лекарственных средств сопровождается увеличением частоты возникновения повреждений слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны и приводит к развитию опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [1-3].

Также выраженный вклад в развитие повреждений СО желудка и двенадцатиперстной кишки может вносить микроорганизм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), который может быть одной из основных причин возникновения атрофического гастрита и рака желудка [4].

H. pylori и НПВС являются двумя основными факторами риска развития гастропатии, индуцированной использованием НПВС (НПВС-гастропатия), однако взаимосвязи между данными причинами мало изучены [5, 6]. У пациентов, принимающих НПВС и имеющих хеликобактерную инфекцию, наблюдается возрастание частоты развития эрозий и язв гастродуоденальной зоны. В то же время остается нерешенным вопрос о необходимости проведения эрадикации микроорганизма *H. pylori* у пациентов, длительное время принимающих НПВС, и о влиянии успешной антихеликобактерной терапии на состояние СО гастродуоденальной зоны [7].

В международных рекомендациях по профилактике возникновения НПВС-гастропатии говорится о том, что позитивное воздействие антихеликобактерной терапии отмечается среди тех пациентов, которым только назначена меди-

каментозная терапия с использованием НПВС. В то же время вопрос, что делать с пациентами, которые постоянно в течение длительного времени применяют НПВС, остается открытым. Международные документы при наличии у пациентов, длительно принимающих НПВС, факторов риска развития НПВС-гастропатии рекомендуют использовать ингибиторы протонной помпы (ИПП) [8-10]. Однако в ряде работ было указано, что, применяя факторы риска развития НПВС-гастропатии, которые изложены в международных рекомендациях, не всегда возможно выполнить оптимальный прогноз риска развития данной патологии [11-13]. Тем не менее, наличие микроорганизма *H. pylori* и одновременного приема ИПП для профилактической терапии риска возникновения НПВС-индуцированных повреждений СО гастродуоденальной зоны сопровождается развитием тотальной атрофии СО желудка. Немаловажным также является вопрос низкой приверженности использованию ИПП [14-16].

Во многих работах проводилось изучение морфологических эффектов влияния успешной антихеликобактерной терапии, однако имеется лишь небольшое количество работ, где оценивались морфологические показатели СО желудка после проведенной эрадикационной терапии у пациентов, которые длительное время используют НПВС [17-19].

Следовательно, изучение данных вопросов приведет к возможности уточнить следующие задачи: необходимо ли пациентам, длительно использующим НПВС, рекомендовать проведение эрадикации микроорганизма *H. pylori*, а также

какое влияние оказывает успешная эрадикационная терапия на морфологические показатели СО желудка.

Цель исследования – оценить проспективные эффекты антихеликобактерной терапии на состояние слизистой оболочки (СО) желудка у пациентов, которые длительное время принимают НПВС.

Материал и методы

В исследование по проспективной оценке влияния эрадикационной терапии на морфологическую картину желудка вошло 116 пациентов с РА, которые использовали НПВС постоянно в течение длительного времени. Из пациентов, включенных в исследование, было 94 женщины и 22 мужчины. Все участники исследования были старше 18 лет, имели хеликобактерную инфекцию. Для постановки диагноза РА применялись критерии Американской коллегии ревматологов (1987 г.) [20]. Критерии включения в исследование: отсутствие приема антисекреторных лекарственных средств за две недели до исследования и эрадикации микроорганизма *H. pylori* в анамнезе. Также за четыре недели до начала исследования пациенты не должны были принимать антибактериальные лекарственные средства и/или препараты, содержащие висмут. Все пациенты подписали информированное согласие. Данная работа была одобрена этическим комитетом.

Возраст участников исследования был 50,5 (45,5; 56,5) лет. В работе для описательной статистики применялась медиана (Me) и интерквартильный интервал (25; 75). Все пациенты, включенные в исследование, длительное время использовали НПВС в стандартной дозе и продолжали принимать данные лекарственные средства в дальнейшем. Участники исследования в течение длительного времени принимали НПВС. Медиана длительности использования НПВС составила 5,0 (3,0; 10,0) лет. Пациенты, включенные в исследование, использовали мелоксикам, нимесулид, диклофенак или индометацин в стандартных дозах. Медиана длительности заболевания РА была равна 6,0 (3,0; 10,0) годам.

Всем обследованным проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с выполнением биопсии СО желудка. При выявлении на ЭГДС эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны диагностировали наличие НПВС-гастропатии.

Для идентификации микроорганизма *H. pylori* использовали морфологическую оценку биоптатов СО желудка, забор которых выполняли во время проведения ЭГДС, а также быстрый уреазный тест производства УП «Семпер» (Республика Беларусь).

Для описания полученных биоптатов применялась Хьюстонская модификация Сиднейской системы в баллах [21]. При морфологическом анализе биоптатов СО желудка оценивались показатели активности, воспаления, атрофии СО желудка, а также степень обсемененности микроорганизмом *H. pylori* и количество лимфоидных фолликулов. При проведении описания СО желудка применялась четырехуровневая визуально-аналоговая шкала.

Хеликобактерная инфекция диагностировалась при позитивном результате быстрого уреазного теста и/или при выявлении микроорганизма *H. pylori* хотя бы в одном биоптате СО желудка.

Для разделения пациентов на группы применялась рандомизация методом жребия, в ходе которой было сформировано две группы пациентов. Обследованным, которые были включены в первую группу (I группа), была проведена эрадикация микроорганизма *H. pylori*. Пациентам, вошедшим во вторую группу (II группа), антихеликобактерная терапия не проводилась. Обследованные I и II групп до включения в работу принимали НПВС постоянно в течение длительного времени и затем использовали их в дальнейшем.

Обследованным I группы, в которую вошло 57 пациентов, была проведена антихеликобактерная терапия. Для проведения эрадикации микроорганизма *H. pylori* применялось лечение трехкомпонентными антихеликобактерными схемами. В первую схему (схема ОКА) был включен омепразол в стандартной схеме по 20 мг два раза в сутки + 500 мг кларитромицина два раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг два раза в сутки. Во вторую схему (схема ЛКО) вошел лансопразол в стандартной дозе 30 мг два раза в сутки + кларитромицин по 500 мг два раза в сутки и орнидазол по 500 мг также по два раза в сутки. В соответствии с данными схемами пациенты принимали одновременно все три лекарственных средства в течение семи дней. 40 обследованных получали антихеликобактерную терапию в соответствии с протоколом ОКА, а 17 участников исследования соответственно принимали лечение в соответствии по схеме ЛКО.

В группу сравнения вошло 59 участников исследования (II группа), которые принимали ингибитор протонной помпы (20 мг омепразола один раз в сутки). Участникам исследования группы сравнения эрадикационная терапия не проводилась.

Между пациентами в группе, где была проведена эрадикация микроорганизма *H. pylori*, и группой сравнения, в которой антихеликобактерная терапия не выполнялась, не было выявлено различий по возрасту ($p>0,05$), продолжительности РА ($p>0,05$), а также длительности приема НПВС ($p>0,05$).

Контроль успешности эрадикации микроорганизма *H. pylori* выполняли не ранее, чем через 2 месяца после проведения эрадикационной терапии. При этом за две недели до выполнения повторной ЭГДС с биопсией участники исследования не должны были принимать антисекреторные и антибактериальные лекарственные средства. Успешная эрадикация определялась при одновременном отрицательном результате быстрого уреазного теста и гистологического исследования биоптатов СО желудка.

Оценка эндоскопических эффектов влияния эрадикационной терапии на риск возникновения эрозий и язв гастродуоденальной зоны у обследованных, которые длительное время используют НПВС, проводилась через 0,50 (0,25; 0,91) года после эрадикации *H. pylori* у 45 участников исследования (I группа) и у 16 пациентов группы сравнения (II группа), где антихеликобактерная терапия не выполнялась.

В ходе исследования применялась статистическая обработка полученных данных с использованием программы STATISTICA 10.0. Для оценки нормальности распределения использовался W теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk W test) и тест Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov one-sample test). В работе применялась следующая описательная статистика: медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля (P25; P75), среднее (M) и стандартное отклонение (σ). Анализ морфологических данных осуществлялся методами непараметрической статистики с применением теста Уилкоксона в зависимых группах и теста Манна-Уитни в независимых группах. Различия между группами считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Повторное исследование было проведено

через 0,50 (0,25; 0,91) года после эрадикационной терапии. В ходе оценки результатов эрадикационной терапии было выявлено, что у 8 (17,8%) из 45 пациентов определялся микроорганизм *H. pylori*. Следовательно, частота успешной антихеликобактерной терапии равнялась 82,2%.

Таким образом в данной статье была произведена оценка морфологических эффектов у пациентов с успешной эрадикационной терапией (37 человек, I группа) и среди участников исследования, которым не выполняли эрадикацию микроорганизма *H. pylori* (16 участников исследования, II группа).

Между I и II группами не определялось статистически значимых различий по времени проведения повторного обследования ($p=0,19$).

Исходное морфологическое исследование биоптатов СО желудка показало, что между обследованными I группы (пациенты, у которых была диагностирована успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*) и II группы (группа сравнения) не определялось статистически значимых различий ($p>0,05$) по морфологическим показателям СО желудка (активность, воспаление, атрофия, количество лимфоидных фолликулов, степень обсемененности микроорганизмом *H. pylori*).

Повторная оценка влияния успешной антихеликобактерной терапии была выполнена у 37 участников исследования I группы через 0,50 (0,25; 0,91) года. При выполнении проспективного исследования в СО антрального отдела желудка было выявлено статистически значимое снижение:

- активности ($p<0,001$) на 50,3%;
- воспаления ($p<0,001$) на 24,0%;
- атрофии ($p=0,017$) на 26,4%.

При этом в СО фундального отдела отмечалось статистически значимое уменьшение показателей активности ($p<0,001$) на 42,9% и понижение воспаления ($p<0,001$) на 27,5% (табл. 1).

При изучении динамики морфологических показателей СО желудка во II группе (пациенты группы сравнения, которым были назначены ИПП) через 0,50 (0,25; 0,91) года не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$). Однако имелась тенденция к возрастанию активности ($p=0,066$) СО тела желудка (табл. 2).

Таким образом, был отмечен положительный эффект успешной эрадикации микроорганизма *H. pylori* на состояние СО желудка у пациентов с РА, которые постоянно в течение

Таблица 1 – Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с успешной эрадикацией *Helicobacter pylori* (I группа)

Морфологические показатели, в баллах		Исходные данные (M±σ), n=37	После эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> (M±σ), n=37	Статистическая значимость
Активность	Анtrum	1,43±0,77	0,71±0,46	p<0,001
	Тело	1,19±0,65	0,68±0,41	p<0,001
Воспаление	Анtrum	1,79±0,34	1,36±0,49	p<0,001
	Тело	1,67±0,45	1,21±0,39	p<0,001
Атрофия	Анtrum	1,21±0,69	0,89±0,56	p=0,017
	Тело	0,35±0,63	0,18±0,38	p=0,115
Кишечная метаплазия	Анtrum	0,11±0,29	0,06±0,24	p=0,109
	Тело	0,00±0,00	0	–
<i>Helicobacter pylori</i>	Анtrum	2,07±0,93	0	p<0,001
	Тело	2,08±0,88	0	p<0,001
Лимфоидные фолликулы	Анtrum	0,54±0,97	0,58±0,88	p=0,469
	Тело	0,28±0,55	0,25±0,63	p=0,859

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями, M – среднее, σ – стандартное отклонение.

Таблица 2 – Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов группы сравнения (II группа)

Морфологические показатели, в баллах		Исходные данные (M±σ), n=16	После лечения ИПП (M±σ), n=16	Статистическая значимость
Активность	Анtrum	0,91±0,43	0,97±0,58	p=0,541
	Тело	0,78±0,36	1,16±0,60	p=0,066
Воспаление	Анtrum	1,70±0,38	1,72±0,39	p=0,753
	Тело	1,63±0,48	1,67±0,46	p=0,715
Атрофия	Анtrum	0,92±0,45	0,92±0,70	p=0,851
	Тело	0,21±0,63	0,59±0,79	p=0,529
Кишечная метаплазия	Анtrum	0	0,07±0,27	–
	Тело	0,07±0,27	0,07±0,27	–
<i>Helicobacter pylori</i>	Анtrum	1,72±0,97	1,45±1,29	p=0,402
	Тело	1,42±0,99	1,71±1,07	p=0,154
Лимфоидные фолликулы	Анtrum	0,44±0,75	0,59±0,97	p=0,878
	Тело	0,03±0,14	0,50±0,81	p=0,106

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями, M – среднее, σ – стандартное отклонение, ИПП – ингибиторы протонной помпы.

длительного времени использовали НПВС и продолжали принимать данные лекарственные средства в дальнейшем.

Обсуждение

Следовательно, полученные данные говорят о том, что успешная антихеликобактерная терапия сопровождается улучшением состояния СО желудка.

В настоящее время широко обсуждается воздействие эрадикационной терапии на морфо-

логические показатели СО желудка через различные временные интервалы. Во многих работах имеется положительная динамика морфологических показателей СО желудка после выполнения успешной эрадикации микроорганизма *H. pylori* [22, 23].

Хотя имеется большое количество работ, посвященных изучению морфологических эффектов антихеликобактерной терапии, в настоящее время существует только небольшое количество проспективных исследований, посвященных влиянию эрадикационной терапии на СО желуд-

ка у пациентов, которые в течение длительного времени принимают НПВС.

Полученные данные о совместном влиянии НПВС и микроорганизма *H. pylori* в развитии патологических изменений со стороны СО желудка противоречивы. В одной из работ было показано, что выполнение антихеликобактерной терапии способствует снижению активности и воспаления в СО желудка в сравнении с теми обследованными, которым эрадикация микроорганизма *H. pylori* не проводилась [17]. В то же время в исследовании М. Frezza и соавт. было выявлено, что персистенция микроорганизма *H. pylori* не сопровождается ухудшением состояния СО желудка [18].

В исследовании У. Кона отмечено, что хеликобактерная инфекция приводит к развитию более выраженных изменений СО желудка среди людей, которые в течение длительного времени принимают НПВС [1].

В работе М. Caselli и соавт., проводилась оценка морфологических показателей СО желудка среди участников исследования, которые принимали НПВС, и обследованных контрольной группы. Между данными группами не было выявлено различий по возрасту, полу и расе. В группе пациентов, которые принимали НПВС, диагностировались признаки хронического гастрита с инфильтрацией собственной пластинки в 76% случаев, а в контрольной группе – в 58%. В то же время в контрольной группе чаще выявлялось активное воспаление в СО желудка с ее инфильтрацией нейтрофилами от умеренной до тяжелой степени в 24%, а у пациентов, использующих НПВС, только в 10% случаев. У участников исследования, принимающих НПВС, определялось эпителиальное повреждение СО желудка, наличие обширных эрозий и выступающих капилляров в подслизистой части собственной пластинки [24].

В работе С.М. Quinn и соавт. [25] было показано, что у пациентов, использующих НПВС, чаще всего определялся реактивный гастрит СО антрального отдела желудка.

Д.М. McCarthy установил, что тяжесть острого гастрита ассоциирована не с приемом НПВС, а с наличием хеликобактерной инфекции. В работе указывалось, что использование НПВС и персистенция микроорганизма *H. pylori* являются двумя самостоятельными факторами риска. У пациентов, инфицированных микроорганизмом *H. pylori*, возникает острое воспаление СО

гастродуоденальной зоны, которое усиливается при приеме НПВС [26]. В работе М. Voutilainen с соавт. установлено, что у большинства участников исследования с РА выявляется хронический гастрит [27].

Двойственные данные, которые были выявлены в работах, возможно, связаны с многообразным взаимодействием между персистирующим микроорганизмом *H. pylori* и использованием НПВС, а также с методической неоднородностью этих исследований и разнообразными ответами хозяина.

Следовательно, взаимодействие между микроорганизмом *H. pylori* и длительным использованием НПВС имеет мировое значение.

Заключение

При проспективной оценке морфологических эффектов эрадикационной терапии у пациентов с РА, которые длительное время использовали НПВС и продолжали их принимать в дальнейшем, была выявлена статистически значимая положительная динамика морфологических показателей СО антрального и фундального отделов желудка. В СО тела желудка было отмечено снижение активности ($p < 0,001$) и воспаления ($p < 0,001$), а в СО антрума наблюдалось уменьшение активности ($p < 0,001$), воспаления ($p < 0,001$) и атрофии ($p = 0,017$).

Работа частично финансировалась из средств ГНТП Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Терапия», тема 01.13, 2007–2010 г.г., № Госрегистрации 20063568: «Разработать методы оценки факторов риска развития НПВС-гастропатии и ее оптимального профилактического лечения».

Литература

1. Does Helicobacter pylori exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study / Y. Kono [et al.] // Gut Liver. – 2016 Jan. – Vol. 10, N 1. – P. 69–75.
2. Пиманов, С. И. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко // Consilium medicum. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 95–99.
3. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям / С.

- И. Пиманов [и др.] // *Consilium medicum*. – 2009. – Т. 11, № 8. – С. 13–20.
4. Рекомендации международных согласительных документов по профилактике рака желудка и рецидивов гастродуоденальной язвы / С.И. Пиманов [и др.] // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 10, № 8. – С. 9–15.
5. Значение генов *Helicobacter pylori* в развитии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2015. – № 2. – С. 37–41.
6. Пиманов, С. И. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения Маастрихт-V-Флорентийского Консенсуса и комментарии : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко. – Минск : Четыре четверти, 2017. – 90 с.
7. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) with *Helicobacter pylori* in the stomach of humans and experimental animals / T. Brzozowski [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006 Sep. – Vol. 57, suppl. 3. – P. 67–79.
8. Пиманов, С. И. Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева // *Мед. совет*. – 2018. – № 3. – С. 26–31.
9. Пиманов, С. И. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний: проверенные истины и новые рекомендации / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Руселик // *Мед. совет*. – 2012. – № 3. – С. 22–28.
10. Пиманов, С. И. Профилактика неблагоприятных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов: правила выбора / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Руселик // *Мед. совет*. – 2012. – № 9. – С. 68–71.
11. Chi, T. Y. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing / T. Y. Chi, H. M. Zhu, M. Zhang // *Medicine (Baltimore)*. – 2018 May. – Vol. 97, N 18. – P. e0665.
12. Дикарева, Е. А. Оценка риска развития гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств, на основе международных согласительных документов / Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко, С. И. Пиманов // *Вестн. ВГМУ*. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 39–45.
13. Дикарева, Е. А. Прогнозирование развития гастропатии, индуцируемой нестероидными противовоспалительными средствами у пациентов с ревматоидным артритом / Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко, С. И. Пиманов // *Вестн. ВГМУ*. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 46–56.
14. Дикарева, Е. А. Влияние приверженности лечению ингибиторами протонной помпы на частоту возникновения гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева // *Вестн. ВГМУ*. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 41–47.
15. Пиманов, С. И. Приверженность к фармакотерапии – необходимое условие эффективного лечения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко // *Лечеб. дело*. – 2014. – № 5. – С. 47–52.
16. Пиманов, С. И. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева // *Терапевт. архив*. – 2015. – Т. 87, № 4. – С. 58–61.
17. *Helicobacter pylori* eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial / H. T. De Leest [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009 Feb. – Vol. 43, N 2. – P. 140–146.
18. Frezza, M. The histopathology of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with *Helicobacter pylori*, ulcers, and haemorrhagic events / M. Frezza, N. Gorji, M. Melato // *J. Clin. Pathol.* – 2001 Jul. – Vol. 54, N 7. – P. 521–525.
19. Клинические, эндоскопические и морфологические эффекты эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, длительно использующих нестероидные противовоспалительные средства / Е. А. Дикарева [и др.] // *Вестн. ВГМУ*. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 52–59.
20. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 1988 Mar. – Vol. 31, N 3. – P. 315–324.
21. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M. F. Dixon [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 1661–1681.
22. Fichman, S. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication / S. Fichman, Y. Niv // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004 Nov. – Vol. 16, N 11. – P. 1183–1188.
23. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis / M. Ito [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002 Aug. – Vol. 16, N 8. – P. 1449–1456.
24. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs / M. Caselli [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1995 Jun. – Vol. 48, N 6. – P. 553–555.
25. Quinn, C. M. Gastritis in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs / C. M. Quinn, I. Bjarnason, A. B. Price // *Histopathology*. – 1993 Oct. – Vol. 23, N 4. – P. 341–348.
26. McCarthy, D. M. *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs / D. M. McCarthy // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1991. – Vol. 187. – P. 91–97.
27. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis patients. Relationships to gastric histology, *Helicobacter pylori* infection, and other risk factors for peptic ulcer / M. Voutilainen [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998 Aug. – Vol. 33, N 8. – P. 811–816.

Поступила 27.06.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Kono Y, Okada H, Takenaka R, Miura K, Kanzaki H, Hori K, et al. Does *Helicobacter pylori* exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut Liver*. 2016 Jan;10(1):69-75. doi: 10.5009/gnl14372
2. Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. How to reduce gastrointestinal risk when using non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):95-9. (In Russ.)
3. Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Ruselik EA. Gastroduodenal ulcers caused by antiplatelet and non-steroidal anti-inflammatory drugs: prevention according to new recommendations. *Consilium Medicum*. 2009;11(8):13-20. (In Russ.)
4. Pimanov SI, Makarenko EV, Semenova EV, Koroleva YuI. Recommendations of international conciliation documents on prevention of stomach cancer and recurrence of gastroduodenal ulcer. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):9-15. (In Russ.)
5. Dikareva EA, Voropaeva AV, Makarenko EV, Pimanov SI. The importance of *Helicobacter pylori* genes in the development of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Problemy Zdorov'ia Ekologii*. 2015;(2):37-41. (In Russ.)
6. Pimanov SI, Makarenko EV. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht-V Florentine Consensus and commentary. Minsk, RB: Chetyre chetverti; 2017. 90 p. (In Russ.)
7. Brzozowski T, Konturek PC, Sliwowski Z, Kwiecień S, Drozdowicz D, Pawlik M, et al. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) with *Helicobacter pylori* in the stomach of humans and experimental animals. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Sep;57 Suppl 3:67-79.
8. Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Anti-secretory therapy: convincing benefits and potential risks. *Med Sovet*. 2018;(3):26-31. (In Russ.)
9. Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Pharmacotherapy for acid-dependent diseases: proven truths and new recommendations. *Med Sovet*. 2012;(3):22-8. (In Russ.)
10. Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Prevention of the adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: rules of choice. *Med Sovet*. 2012;(9):68-71. (In Russ.)
11. Chi TY, Zhu HM, Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(18):e0665. doi: 10.1097/MD.00000000000010665
12. Dikareva EA, Makarenko EV, Pimanov SI. Risk assessment of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs on the basis of international conciliation documents. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):39-45. (In Russ.)
13. Dikareva EA, Makarenko EV, Pimanov SI. Prediction of the development of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory agents in patients with rheumatoid arthritis. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):46-56. (In Russ.)
14. Dikareva EA. Influence of adherence to proton pump inhibitor treatment on the frequency of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Vestn VGMU*. 2015;14(1):41-7. (In Russ.)
15. Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. Adherence to pharmacotherapy is a prerequisite for effective treatment. *Lecheb Delo*. 2014;(5):47-52. (In Russ.)
16. Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Compliance with proton pump inhibitor therapy with continuous use of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Terapevt Arkhiv*. 2015;87(4):58-61. (In Russ.)
17. De Leest HT, Steen KS, Bloemena E, Lems WF, Kuipers EJ, Van de Laar MA, et al. *Helicobacter pylori* eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Feb;43(2):140-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181595b40
18. Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with *Helicobacter pylori*, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol*. 2001 Jul;54(7):521-5.
19. Dikareva EA, Matveenkov ME, Pimanov SI, Makarenko EV. Clinical, endoscopic and morphological effects of *Helicobacter pylori* eradication in patients with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Vestn VGMU*. 2014;13(5):52-9. (In Russ.)
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
21. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161-81.
22. Fichman S, Niv Y. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;16(11):1183-8.
23. Ito M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Kim S, Kitadai Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Aug;16(8):1449-56.
24. Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L, Aleotti A, Trevisani L, Ruina M, et al. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol*. 1995 Jun;48(6):553-5.
25. Quinn CM, Bjarnason I, Price AB. Gastritis in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Histopathology*. 1993 Oct;23(4):341-8.
26. McCarthy DM. *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;187:91-7.
27. Voutilainen M, Sokka T, Juhola M, Farkkilä M, Hannonen P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis patients. Relationships to gastric histology, *Helicobacter pylori* infection, and other risk factors for peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Aug;33(8):811-6.

Submitted 27.06.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Дикарева Е.А. – к.м.н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dikareva E.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра врача общей практики с курсом поликлинической терапии. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Дикарева Елена Александровна.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy. E-mail:ruselikelena@mail.ru – Elena A.Dikareva.*

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ 2D ДОППЛЕРОМЕТРИИ ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА ДЛЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

ФОМИНА М.П.¹, МАЦКЕВИЧ Н.В.²

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

²Витебский городской клинический родильный дом № 2, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 39-45.

THE PROGNOSTIC VALUE OF 2D DOPPLEROGRAPHY OF FETOPLACENTAL BLOOD FLOW FOR PERINATAL OUTCOMES IN FETUS GROWTH RESTRICTION

FAMINA M.P.¹, MACKEVICH N.V.²

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

²Vitebsk City Clinical Maternity Hospital No.2, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):39-45.

Резюме.

Цель – выявить прогностические доплерометрические параметры плодово-плацентарного кровотока после 32 недель гестации, ассоциированные с неблагоприятными перинатальными исходами и патологическим кислотно-основным состоянием крови новорождённых, для определения оптимального времени родоразрешения при задержке роста плода.

Материал и методы. Изучены индексы резистентности артерии пуповины ($IR_{АП}$), средней мозговой артерии ($IR_{СМА}$) и церебро-плацентарное соотношение (ЦПС) в 32-40 недель гестации у 71 женщины с задержкой роста плода (основная группа) и 21 женщины, которые родили здоровых доношенных детей (контрольная группа). Исследовано кислотно-основное состояние крови на 5-8 минуте жизни новорождённых.

Результаты. Установлено, что для выявления внутриутробного ацидоза после 32 недель гестации при задержке роста плода диагностически информативными являются $IR_{СМА} < 5\%$ и $ЦПС < 1$.

Заключение. Регистрация $IR_{СМА} < 5\%$ на фоне $ЦПС > 1$ с 32 недель гестации при задержке роста плода требует ежедневного фетального мониторинга, при появлении 2D доплерометрических признаков централизации кровообращения ($ЦПС < 1$ при $IR_{СМА} < 5\%$) необходимо родоразрешение после 34 недель.

Ключевые слова: 2D доплерометрия, плодово-плацентарный кровоток, кислотно-основное состояние крови.

Abstract.

Objectives. To identify the prognostic Doppler parameters of the fetoplacental blood flow after 32 weeks of gestation associated with unfavorable perinatal outcomes and pathological acid-base condition of the newborns' blood for determining the optimal time of delivery in intrauterine growth restriction.

Material and methods. The resistance indices of the umbilical artery (RI_{UA}), the middle cerebral artery (RI_{MCA}) and cerebroplacental ratio (CPR) after 32-40 weeks of gestation were studied in 71 women with fetus growth restriction (the main group) and 21 women who gave birth to healthy full-term babies (the control group). The acid-base state of the blood was studied in 5-8 minutes of newborns' life.

Results. It has been established that for the detection of fetal acidosis after 32 weeks of gestation in case of intrauterine growth restriction the values of $RI_{MCA} < 5\%$ and $CPR < 1$ are diagnostically informative.

Conclusions. The registration of $RI_{MCA} < 5\%$ with $CPR > 1$ after 32 weeks of gestation in case of intrauterine growth restriction requires daily fetal monitoring, but when 2D Doppler signs of blood circulation centralization ($CPR < 1$ with $RI_{MCA} < 5\%$) appear, the delivery after 34 weeks is necessary.

Key words: 2D dopplerography, fetoplacental blood flow, acid-base state of the blood.

Проблема задержки роста плода продолжает оставаться актуальной для современного акушерства. Это обусловлено, во-первых, отсутствием универсального критерия для дифференциальной диагностики конституционально малого для срока гестации плода и задержки роста плода, имеющей высокий риск неблагоприятного перинатального исхода. Во-вторых, при недоношенности плода и его задержке роста проблемой продолжает оставаться определение оптимального времени и способа родоразрешения, поскольку антенатальные методы диагностики фетальной гипоксии позволяют лишь опосредованно судить об уровне оксигенации плода и наличии у него гипоксически-ишемического поражения, не гарантируя благоприятного перинатального исхода особенно при незрелости ребёнка. У недоношенного плода гипердиагностика прогрессирующей гипоксии может вести к необоснованному досрочному оперативному родоразрешению, которое провоцирует тяжёлое состояние новорождённого из-за его незрелости в результате респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, персистенции фетального типа кровообращения и др. Напротив, недооценка тяжести прогрессирующей гипоксии плода может закончиться ante- и интранатальной гибелью ребёнка, асфиксией новорождённого или усугублением течения перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии.

На современном этапе доплерометрия позволяет определить параметры плодово-плацентарного кровотока, которые опосредованно указывают на уровень оксигенации плода. Исследователи рекомендуют при ведении беременности использовать доплерометрическую оценку кровотока в артериях пуповины как диагностический критерий перинатального исхода и наиболее важный прогностический критерий выживания новорождённого [1, 2]. Так, исследования R.S. Thompson и B.J. Trudinger [3] указывают на способность плода до 32 недель гестации выжить даже при облитерации 50% сосудов плацентарных ворсин, что характеризуется критическими нарушениями в артериях пуповины в виде нулевого диастолического кровотока, ассоциированного с тяжёлым состоянием ребёнка при рождении. Однако исследователи показали, что в сроке после 32 недель гестации плод погибает антенатально в условиях облитерации лишь 30% сосудов плацентарных ворсин, т.е. прежде, чем будет зарегистрирован критический кровоток в

артерии пуповины [4-7]. Поэтому актуальным является поиск после 32 недель гестации информативных доплерометрических критериев внутриутробного метаболического ацидоза и критического состояния плода при задержке его роста для определения оптимального времени родоразрешения при условии максимального пролонгирования беременности до доношенного срока с минимальным риском перинатальной смерти от гипоксически-ишемических осложнений.

Целью настоящего исследования было выявление прогностически значимых доплерометрических параметров плодово-плацентарного кровотока после 32 недель гестации, ассоциированных с неблагоприятными перинатальными исходами и патологическими параметрами кислотно-основного состояния крови новорождённых, для определения оптимального времени родоразрешения при задержке роста плода.

Материал и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ перинатальных исходов у 71 женщины с задержкой роста плода, выявленной после 32 недель гестации (основная группа), а также у 21 пациентки, которые родили здоровых доношенных детей (контрольная группа).

У всех женщин для оценки плодово-плацентарного кровотока накануне родоразрешения в 32-40 недель гестации было выполнено 2D ультразвуковое трансабдоминальное исследование с доплерометрией артерии пуповины и средней мозговой артерии на аппарате Voluson 730 Expert (GE, Healthcare, Австрия) конвексным датчиком (AB 2-7, 2-7 МГц). Плодово-плацентарный кровоток анализировали по следующим параметрам: индексы резистентности средней мозговой артерии (IP_{CMA}) и артерии пуповины (IP_{AP}), церебро-плацентарное соотношение (ЦПС, т.е. IP_{CMA} / IP_{AP}). Вариацию значений IP в сосудах плода в пределах 5 – 95-й перцентилей интерпретировали как нормальную. Снижение ЦПС менее 1 рассматривали как патологическое значение, указывающее на централизацию фетальной гемодинамики.

Перинатальные исходы анализировали на основании клинической оценки состояния новорождённого по шкале Апгар и кислородного статуса новорождённого.

Лабораторное исследование кислородного статуса новорождённого проведено с помощью анализатора газов Radiometer ABL800 FLEX

(США) на основе показателей кислотно-основного состояния (КОС) капиллярной крови из пупка ребёнка на 5-8-й минутах его жизни. Оценка кислородного статуса капиллярной крови новорождённого выполнена на основе анализа водородного показателя pH, оксигенации (парциальное давление кислорода pO_2 и углекислого газа pCO_2), лактатемии, кислотно-щелочного статуса (концентрация бикарбоната, дефицит буферных оснований). Рост концентрации ионов водорода в крови новорождённого в результате внутриутробной гипоксии интерпретировали как патологический ацидоз ($pH < 7,25$) [8]. На недостаточную оксигенацию тканей и тяжесть гипоксии новорождённого указывало накопление в крови лактата, снижающего pH и концентрацию бикарбоната с появлением лактацидемии (лактат более 3,0 ммоль/л), метаболический ацидоз.

Информативность и качество метода диагностики оценивали на основе чувствительности, специфичности, точности, а также отношения правдоподобий положительного (LR^+) и отрицательного (LR^-) тестов, которые сводят воедино информацию о чувствительности и специфичности диагностического теста. Клиническую значимость диагностических тестов при $LR^+ > 2$ и $LR^- < 0,5$ описывали как полезную.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS v11.5 StatSoft Statistica v6.0. При распределении значений признака, отличного от нормального, применяли непараметрический анализ, для описания которого использовали ме-

диану и интерквартильный размах Me (25-75%). Для анализа таблиц сопряжённости 2-х качественных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$, причём для анализа таблиц сопряжённости в случаях множественного сравнения выборок разного объёма учитывали поправку Бонферрони: уровень значимости при сравнении 3-х групп составлял $p \leq 0,025$.

Результаты

Учитывая факт формирования механизма ауторегуляции мозгового кровотока у плода после 34 недель, основная группа была разделена на группу I ($n=33$), которую составили беременные, родоразрешённые в 32-34 недели, и группу II ($n=38$), в которую вошли пациентки, родоразрешённые после 34 недель.

Согласно таблице 1, нарушения кровотока в артерии пуповины при 2D доплерометрии в группе I накануне родоразрешения в 32-34 недели гестации регистрировали у 23 (69,7%) беременных, из которых у 4 (12,1%) наблюдали прогрессирование нарушения кровотока вплоть до критического (появление нулевого диастолического компонента спектра кровотока в артерии пуповины). Централизация фетальной гемодинамики на основе оценки ЦПС была выявлена у $\frac{3}{4}$ беременных группы I, при этом лишь у $\frac{1}{3}$ женщин это сопровождалось появлением низкорезистентного церебрального кровотока ($IP_{CMA} < 5\%$).

Таблица 1 – Характеристика плодово-плацентарного кровотока по данным 2D доплерометрии при задержке роста плода в 32-38 недель гестации

Показатель доплерометрии плодово-плацентарного кровотока	Группа I ($n=33$)	Группа II ($n=38$)	Контрольная группа ($n=21$)
Кровоток в АП: - $IP_{АП}$ в пределах 5-95% (норма) - $IP_{АП} > 95\%$ (высокорезистентный) - $IP_{АП} = 1$ (критический с нулевым диастолическим компонентом)	10 (30,3%)* 19 (57,6%)* 4 (12,1%)	35 (92,1%) 3 (7,9%) 0	21 (100%) 0 0
Кровоток в СМА: - IP_{CMA} в пределах 5-95% (норма) - $IP_{CMA} < 5\%$ (низкорезистентный)	23 (69,7%) 10 (30,3%)	17 (44,7%) 21 (55,3%)	17 (80,9%) 4 (19,1%)
Церебро-плацентарное соотношение: - $IP_{CMA} / IP_{АП} \geq 1$ (норма) - $IP_{CMA} / IP_{АП} \leq 1$ (централизация)	8 (24,2%)* 25 (75,8%)*	6 (15,8%)* 32 (94,2%)*	21 (100%) 0

Примечание: достоверность различий с контролем по критерию χ^2 с учётом поправки Бонферрони (* $p \leq 0,025$).

В группе II анализ изменений доплерометрических показателей плодово-плацентарного кровотока после 34 недель показал, что накануне родоразрешения ни у одной беременной не был зарегистрирован критический (нулевой диастолический) кровоток в артерии пуповины. При этом однократная доплерометрия средней мозговой артерии позволяла выявить усиление церебрального кровотока с $IP_{CMA} < 5\%$ лишь у 25% плодов из-за транзиторного изменения резистентности мозговых сосудов плода вследствие появления их ауторегуляции после 34 недель [4]. Неоднократная доплерометрическая оценка церебральной гемодинамики при наблюдении за плодом с задержкой роста после 34 недель позволила в 2,2 раза чаще определять низкорезистентный кровоток в средней мозговой артерии. При однократной доплерометрии централизацию фетальной гемодинамики, индикатором которой является ЦПС < 1 , удалось зарегистрировать лишь у 3-х плодов, тогда как серийные доплерометрические исследования кровотока в артерии пуповины и средней мозговой артерии позволили увеличить частоту выявления патологического ЦПС в 10 раз [4].

В группе I ($n=33$) после досрочного оперативного родоразрешения в 32-34 недели гестации у 17 (51,5%) новорождённых регистрировали патологические сдвиги pH капиллярной крови – умеренный и тяжёлый ацидоз (табл. 2). В капиллярной крови детей из группы I была выявлена гиперкапния с повышением pCO_2 на 27,3% в сравнении с контролем (51,2 (48,4-58,5) против 37,2 (34,9-43,9) мм рт.ст., $p=0,03$) на фоне нормального содержания бикарбоната (20,7 (19,0-21,6) против 21,9 (21,3-23,1) ммоль/л, $p=0,32$), лактата (3,3 (2,4-4,3) против 2,5 (2,0-2,9) ммоль/л, $p=0,22$) и оснований (-4,5 (-3,1-(-6,7)) против -2,9 (-1,7-(-3,7)) ммоль/л, $p=0,37$). Общая картина КОС крови новорождённых из группы I, родившихся в 32-34 недели гестации, указывала на развитие в течение 5-8 минут после рождения преимущественно первичных респираторных нарушений

КОС в виде острого респираторного ацидоза.

В группе II ($n=38$) при родоразрешении после 34 недель гестации у 33 (86,8%) новорождённых регистрировали умеренный и тяжёлый ацидоз капиллярной крови. Родоразрешение в группе II было ассоциировано с выраженными изменениями КОС капиллярной крови новорождённых: гиперкапния с повышением pCO_2 в крови на 31,7% в сравнении с контролем (54,5 (46,4-58,2) против 37,2 (34,9-43,6) мм рт.ст., $p=0,01$) на фоне снижения содержания бикарбоната на 25,6% (16,3 (14,5-19,2) против 21,9 (21,3-23,1) ммоль/л, $p=0,003$), роста лактатемии на 53,7% (5,4 (3,2-7,8) против 2,5 (2,0-2,9) ммоль/л, $p=0,03$), усугубляющегося дефицита оснований (-9,6 (-6,4-(-12,4)) против -2,9 (-1,7-(-3,7)) ммоль/л, $p=0,003$). Значительное снижение pH крови и уровня бикарбоната, прогрессирующий дефицит оснований, гиперлактатемия на фоне гиперкапнии у новорождённых в группе II указывали на предсуществующий метаболический ацидоз у плода и персистенцию метаболических нарушений КОС в виде острого метаболического ацидоза новорождённого.

Согласно таблице 3, при сопоставлении результатов доплерометрии в артерии пуповины и значений ЦПС с параметрами pH крови новорождённых в группе I было установлено, что IP_{AP} и ЦПС, оцениваемые накануне родоразрешения в 32-34 недели, имели низкую чувствительность и невысокую специфичность в качестве маркера ацидоза у детей после рождения ($p=0,18$). Кроме того, значения отношений правдоподобий отражали отсутствие клинической прогностической значимости IP_{AP} и ЦПС в 32-34 недели гестации относительно обнаружения ацидоза крови у новорождённых. Таким образом, патологические $IP_{AP} > 95\%$ и ЦПС < 1 , определяемые в 32-34 недели гестации при задержке роста плода, не могут однозначно указывать на ацидоз, равно как нормальные значения IP_{AP} и ЦПС не позволяют его исключить.

Таблица 2 – Частота ацидоза по данным КОС капиллярной крови новорождённых

pH крови новорождённых (степень тяжести ацидоза)	Группа I ($n=33$)	Группа II ($n=38$)	Контрольная группа ($n=21$)
pH 7,25 – 7,40 (ацидоз отсутствует)	16 (48,5%)*	5 (13,2%)*	21 (100%)
pH 7,10 – 7,24 (умеренный ацидоз)	14 (42,4%)*	26 (68,4%)*	0
pH ниже 7,10 (тяжёлый ацидоз)	3 (9,1%)	7 (18,4%)	0

Примечание: достоверность различий с контролем по критерию χ^2 с учётом поправки Бонферрони (* $p \leq 0,025$).

Таблица 3 – Диагностическая значимость 2D доплерометрии плодово-плацентарного кровотока в выявлении внутриутробного ацидоза, Ме (25-75%)

Критерии диагностической значимости	Группа I (n=33)			Группа II (n=38)		
	ИР _{АП}	ИР _{СМА}	ЦПС	ИР _{АП}	ИР _{СМА}	ЦПС
Чувствительность, %	58,8 (32,9-81,6)	41,2 (18,4-67,1)	52,9 (27,8- 77,0)	9,1 (1,9-24,3)	60,6 (42,1-77,1)	81,8 (64,5-93,0)
Специфичность, %	64,9 (47,5-79,8)	86,5 (71,2-95,5)	56,8 (39,5- 72,9)	100 (29,2-100)	80,8 (60,7-93,5)	80,8 (60,7-93,5)
Отношение правдоподобий для положительных результатов теста	1,7 (0,9-3,0)	3,1 (1,1-8,2)	1,2 (0,7-2,2)	–	3,2 (1,4-7,3)	4,3 (1,9-9,5)
Отношение правдоподобий для отрицательных результатов теста	0,6 (0,3-1,2)	0,7 (0,5-1,0)	0,8 (0,5-1,5)	0,9 (0,8-1,0)	0,5 (0,3-0,8)	0,3 (0,1-0,5)
Точность, %	63,0	72,2	63,0	49,2	69,5	81,4

Оценка ИР_{СМА} плода накануне родоразрешения в 32-34 недели показала низкую чувствительность, но высокую специфичность в выявлении внутриутробного ацидоза ($p=0,04$). Отношение правдоподобий для положительных результатов теста выявило, что вероятность диагностики внутриутробного ацидоза в 3,1 раза выше при наличии низкорезистентного церебрального кровотока (ИР_{СМА} <5%) в 32-34 недели гестации, чем при нормальных значениях ИР_{СМА}. Данный аспект подтверждал клиническую значимость ИР_{СМА} <5% в 32-34 недели при выявлении ацидоза у плода.

По результатам доплерометрии артерии пуповины накануне родоразрешения и рН крови новорождённых в группе II было установлено, что ИР_{АП} имел крайне низкую чувствительность относительно выявления ацидоза у детей после рождения ($p=0,25$). Значения отношений правдоподобий для отрицательных результатов теста показали отсутствие клинической значимости ИР_{АП} после 34 недель как маркера ацидоза крови у новорождённых. Низкая диагностическая эффективность выявления внутриутробного ацидоза после 34 недель на основе доплерометрии пуповинного кровотока была связана с отсутствием патологических изменений кровотока в артерии пуповины у большинства новорождённых с ацидозом.

Сопоставление результатов доплерометрии средней мозговой артерии плода накануне родоразрешения с параметрами рН крови новорождённых в группе II позволило установить, что ИР_{СМА} после 34 недель характеризуется невысокой чувствитель-

ностью, но значимой специфичностью ($p=0,001$) относительно наличия ацидоза крови у ребёнка. Анализ отношений правдоподобий для положительных результатов теста показал, что после 34 недель вероятность рождения ребёнка с ацидозом в 3,2 раза выше при значениях ИР_{СМА} <5%, чем при нормальных показателях церебрального кровотока в средней мозговой артерии.

Анализ значений ЦПС в группе II накануне родоразрешения показал высокую диагностическую значимость этого показателя относительно наличия внутриутробного ацидоза после 34 недель (чувствительность 81,8%, специфичность 80,8%, $p=0,000002$). Отношения правдоподобий показали, что вероятность обнаружения ацидоза у новорождённого в 4,3 раза выше при ЦПС <1, нежели при нормальных значениях ЦПС после 34 недель. Диагностическая эффективность определения ЦПС подтверждается высоким значением точности выявления внутриутробного ацидоза (81,4%).

Обсуждение

В условиях внутриутробного дефицита кислорода возникает централизация фетального кровообращения, которая сопровождается перераспределением плодового кровотока в виде более интенсивного кровоснабжения головного мозга, сердца и надпочечников на фоне относительной ишемии остальных органов. Централизация кровообращения у плода сопровождается дилатацией церебральных сосудов и увеличением скорости кровотока в средней мозговой арте-

рии, что приводит к снижению резистентности в этом сосуде и интерпретируется как эффект «brain-sparing» (эффект защиты головного мозга), указывая на высокий перинатальный риск [2].

Кардиоваскулярные нарушения, возникшие при патологическом кровотоке в артерии пуповины после 32 недель гестации, теряют решающее влияние на кровоток в головном мозге плода из-за появления к 34-35 неделям механизма цереброваскулярной ауторегуляции, при котором дилатация и констрикция артериол обеспечивают относительно постоянную перфузию при широких колебаниях системного давления у плода [9]. В результате возникает значительная вариабельность резистентности средней мозговой артерии, которая затрудняет изолированное использование показателя IP_{CMA} в клинической практике, ограничивая информативность доплерометрии церебрального кровотока в отношении перинатальных исходов [2, 10, 11]. Ряд исследователей полагают, что ЦПС является более перспективным информативным критерием для диагностики состояния плода при задержке его роста после 32 недель в сравнении с отдельно оцениваемыми доплерометрическими параметрами кровотока в артерии пуповины и средней мозговой артерии [12-16]. Однако большинство проведённых исследований не могут ответить на вопрос, насколько информативно ЦПС отражает внутриутробный ацидоз, критическое состояние плода и в каком сроке беременности.

Заключение

1. Информативными диагностическими маркерами внутриутробного ацидоза при задержке роста плода после 32 недель гестации являются показатели плодового кровотока по данным 2D доплерометрии – ЦПС и IP_{CMA} .

2. Клинически значимым 2D доплерометрическим критерием централизации фетального кровообращения и неблагоприятного исхода задержки роста плода с развитием внутриутробного ацидоза является патологическое ЦПС <1 на фоне низкорезистентного церебрального кровотока с IP_{CMA} <5%, появление которого после 34 недель гестации определяет оптимальное время для родоразрешения.

3. Прогностически значимым 2D доплерометрическим критерием неблагоприятного исхода задержки роста плода с развитием внутриутробного ацидоза является низкорезистентный

церебральный кровоток с IP_{CMA} <5% на фоне нормального ЦПС >1, регистрация которого с 32 недель гестации требует ежедневного фетального мониторинга (2D доплерометрия плодово-плацентарного кровотока, биофизический профиль плода), при появлении централизации – родоразрешения после 34 недель.

Литература

1. ACOG Practice bulletin no.134: fetal growth restriction / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2013 May. – Vol. 121, N 5. – P. 1122–1133.
2. Lausman, A. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management / A. Lausman, J. Kingdom ; Maternal fetal medicine committee // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2013 Aug. – Vol. 35, N 8. – P. 741–748.
3. Thompson, R. S. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model / R. S. Thompson, B. J. Trudinger // *Ultrasound Med. Biol.* – 1990. – Vol. 16, N 5. – P. 449–458.
4. Фомина, М. П. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния плода при плацентарных нарушениях и тактика ведения беременности : монография / М. П. Фомина, Т. С. Дивакова. – Витебск : ВГМУ, 2016. – 369 с.
5. Berkley, E. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction / E. Berkley, S. P. Chauhan, A. Abuhamad // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012 Apr. – Vol. 206, N 4. – P. 300–308.
6. Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers / E. Kho [et al.] // *BJOG.* – 2009 Sep. – Vol. 116, N 10. – P. 1300–1306.
7. Trudinger, B. Doppler: more or less? / B. Trudinger // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2007 Mar. – Vol. 29, N 3. – P. 243–246.
8. Исследование крови из предлежащей части плода в оценке его состояния в родах / О. В. Еремина [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2011. – № 8. – С. 16–20.
9. Пальник, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых / А. Б. Пальник, Н. П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 288 с.
10. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S. J. Gordijn [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016 Sep. – Vol. 48, N 3. – P. 333–339.
11. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing / R. K. Morris [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012 Dec. – Vol. 165, N 2. – P. 141–155.
12. DeVore, G. R. The importance of the CPR in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses / G. R. DeVore // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015 Jul. – Vol. 213, N 1. – P. 5–15.
13. Dunn, L. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome / L. Dunn, H. Sherrell, S. Kumar // *Placenta.* – 2017 Jun. – Vol. 54. – P. 68–75.
14. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review / S. Meher [et al.] // *Ultrasound*

Obstet. Gynecol. – 2015 Oct. – Vol. 46, N 4. – P. 398–404.

15. Nassr, A. A. Fetal cerebroplacental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance / A. A. Nassr, A. M. Abdelmagied, S. A. Shazly // J. Perinat. Med. – 2016. – Vol. 44, N 2. – P. 249–256.

16. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis / C. A. Vollgraff Heidweiller-Schreurs [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2018 Mar. – Vol. 51, N 3. – P. 313–322.

Поступила 26.11.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no.134: fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2013 May;121(5):1122-33. doi: 10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9
2. Lausman A, Kingdom J; Maternal fetal medicine committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. J Obstet Gynaecol Can. 2013 Aug;35(8):741-748. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30865-3
3. Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. Ultrasound Med Biol. 1990;16(5):449-58.
4. Fomina MP, Divakova TS. Ultrasound diagnostics in the assessment of fetal condition in placental disorders and pregnancy management tactics: monografiia. Vitebsk, RB: VGMU; 2016. 369 p. (In Russ.)
5. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2012 Apr;206(4):300-8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.022
6. Kho EM, North RA, Chan E, Stone PR, Dekker GA, McCowan LM. Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers. BJOG. 2009 Sep;116(10):1300-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02266.x
7. Trudinger B. Doppler: more or less? Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007 Mar;29(3):243-6. doi: 10.1002/uog.3960
8. Eremina, OV, Shifman EM, Baev OR, Aleksandrova NV. Blood examination of the underlying fetus in the assessment of its condition in childbirth. Akusherstvo Ginekologiya. 2011;(8):16-20. (In Russ.)
9. Pal'chik AB, Shabalov NP. Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns. 4-e izd ispr i dop. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2013. 288 p. (In Russ.)
10. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Sep;48(3):333-9. doi: 10.1002/uog.15884
11. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Dec;165(2):141-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.027
12. DeVore GR. The importance of the CPR in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2015 Jul;213(1):5-15. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.024
13. Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. Placenta. 2017 Jun;54:68-75. doi: 10.1016/j.placenta.2017.02.006
14. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Oct;46(4):398-404. doi: 10.1002/uog.14818
15. Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SA. Fetal cerebroplacental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. J Perinat Med. 2016 Mar;44(2):249-56. doi: 10.1515/jpm-2015-0274
16. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Mar;51(3):313-322. doi: 10.1002/uog.18809

Submitted 26.11.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Фомина М.П. – д.м.н., декан лечебного факультета, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Мацкевич Н.В. – врач-интерн акушер-гинеколог, Витебский городской клинический родильный дом № 2.

Information about authors:

Famina M.P. – Doctor of Medical Sciences, dean of the Medical Faculty, professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Mackevich N.V. – intern, obstetrician-gynecologist, Vitebsk City Clinical Maternity Hospital No.2.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК. E-mail: maryna-fomina@yandex.ru – Фомина Марина Петровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Obstetrics & Gynecology of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: maryna-fomina@yandex.ru – Maryna P. Famina.

РЕВАСКУЛЯРИЗИРУЮЩАЯ АУТОМИЕЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ФЕДЯНИН С.Д.¹, КОВАЛЕНКО А.А.¹, КАМЕНДРОВСКАЯ А.А.¹, ПОЛУЯНЧИК Е.А.²,
ДЕНИСЕНКО А.Г.¹

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

²Витебская городская центральная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 46-51.

REVASCULARIZING AUTOMYELOTRANSPLANTATION IN COMPLEX TREATMENT FOR DIABETIC ANGIOPATHY OF THE LOWER LIMBS

FEDZIANIN S.D.¹, KOVALENKO A.A.¹, KAMIANDROUSKAYA A.A.¹, POLUYANCHIK E.A.², DENISENKO A.G.¹

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

²Vitebsk City Central Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):46-51.

Резюме.

Цель исследования – разработать метод непрямой реваскуляризации нижних конечностей, основанный на применении аутооттрансплантации аспирата костного мозга.

Материал и методы. Разработан и внедрен метод непрямой реваскуляризации нижних конечностей, основанный на использовании аутоаспирата красного костного мозга, – реваскуляризирующая аутомиелотрансплантация (РАМТ). Под местной анестезией иглой И.А. Кассирского выполняется стерильная пункция и осуществляется забор красного костного мозга. Производится местная анестезия в зоне точек введения аспирата на бедре и голени с последующей реплантацией аспирата костного мозга путем его введения в мышцы бедра и голени. Накладывается асептическая повязка. Прооперировано 23 пациента, страдающие сахарным диабетом с хронической артериальной недостаточностью 3б-4 стадии. Во всех случаях отсутствовали показания к выполнению реконструктивных операций на магистральных сосудах. Консервативное лечение, а также местное лечение ран проводились по общепринятым схемам. Группу сравнения составили пациенты (32 человека), страдающие сахарным диабетом с хронической артериальной недостаточностью 3б-4 стадии, получавшие только консервативное лечение.

Результаты и обсуждение. В раннем послеоперационном периоде у всех пациентов после РАМТ отмечена положительная динамика. Удалось избежать высокой ампутации нижних конечностей у 90,9% пациентов через 18 месяцев. В группе сравнения этот показатель составил 65,0% ($p < 0,05$). Отмечалось увеличение дистанции безболевой ходьбы. В основной группе из 18 пациентов у 3 трофические нарушения исчезли после операции, у 5 остались без динамики. Хорошее и удовлетворительное качество жизни отметили 92,3% пациентов после РАМТ. Заключение. РАМТ может быть использована для непрямой реваскуляризации нижних конечностей в комплексном лечении пациентов с диабетической ангиопатией.

Ключевые слова: сахарный диабет, непрямая реваскуляризация, хроническая артериальная недостаточность.

Abstract.

Objectives. To develop the method of indirect revascularization of the lower extremities, based on the use of autotransplantation of bone marrow aspirate.

Material and methods. The method of indirect revascularization of the lower extremities based on the use of autoaspirate of the red bone marrow – revascularization automyelotransplantation (RAMT) has been developed and introduced. Under the local anesthesia a sternal puncture is performed using the needle of I.A. Kassirsky and the red bone marrow is sampled. Local anesthesia is performed at the point of injection of aspirates on the thigh and shin with the subsequent

bone marrow aspirate replantation by its insertion into the thigh and shin muscles. An aseptic dressing is applied. 23 patients suffering from diabetes mellitus with chronic arterial insufficiency of the 3rd b-4th stages were operated on. In all cases there were no indications for performing reconstructive operations on the great vessels. Conservative treatment as well as local treatment of wounds were carried out according to generally accepted patterns. The control group consisted of patients (32 people) suffering from diabetes mellitus with chronic arterial insufficiency of the 3rdb-4th stage receiving only conservative treatment.

Results. In the early postoperative period all patients with the carried out RAMT showed positive results. It was possible to avoid high amputation of the lower extremities in 90,9% of patients at the time of observation up to 18 months. In the comparison group this index was 65,0% ($p < 0,05$). There was an increase in the distance of painless walking. In the main group out of 18 patients trophic disorders disappeared after surgery in 3 cases and 5 patients had no negative dynamics. A good and satisfactory quality of life was noted by 92.3% of patients with the carried out RAMT.

Conclusions. The proposed method can be used for indirect revascularization of the lower extremities in the complex treatment of patients with diabetic angiopathy. The use of RAMT enabled the avoidance of high amputation of the lower limb in 90,9% of patients within the period of 18 months. A tendency towards the increase in the distance of painless walking and the improvement of life quality of patients was seen.

Key words: diabetes mellitus, indirect revascularization, chronic arterial insufficiency.

Сахарный диабет (СД) является распространенным заболеванием среди старшей возрастной группы. По данным Международной Федерации Диабета, в начале XXI века в мире насчитывалось более 380 миллионов человек, страдающих СД. По прогнозам этой организации к 2035 году количество людей, страдающих СД, может увеличиться на 50%. Около 90% в структуре заболеваемости будет приходиться на долю СД 2 типа, при котором наиболее часто развивается такое осложнение, как синдром диабетической стопы. Различные проявления синдрома диабетической стопы встречаются у 30-80% пациентов. При этом гнойно-некротические формы встречаются в 10% случаев.

Синдром диабетической стопы является одним из самых тяжелых осложнений СД с экономической и социальной точки зрения, что обусловлено высоким уровнем ампутаций нижних конечностей, инвалидностью, значительным снижением качества жизни пациентов [1].

Прогрессирование диабетической ангиопатии ведет к развитию гангрены конечности и последующей ее ампутации. Несмотря на консервативное лечение, болезнь неуклонно прогрессирует. Поздняя стадия заболевания с трофическими нарушениями, поражение дистального сегмента, сопутствующая патология являются причинами отказа в реконструктивных операциях у 50-75% пациентов [2]. Именно методы не прямой реваскуляризации в данной ситуации могут использоваться с целью профилактики прогрессирования процесса, ведущего к высоким ампутациям нижних конечностей и инвалидности. Недостаточная эффективность существующих методов не прямой

реваскуляризации (реваскуляризирующая остеотрепанация, поясничная симпатэктомия и другие) обуславливает поиск новых методов экзогенной стимуляции ангиогенеза [2, 3].

В последние годы в литературе все чаще встречаются данные о возможности использования прогениторных стволовых клеток периферической крови, костного мозга, жировой и эмбриональной ткани при стимуляции неоангиогенеза. Еще в конце XX века использовались предшественники эндотелиальных клеток, выделенных из периферической крови. Установлен положительный эффект подкожного введения аутологических стволовых клеток периферической крови в лечении пациентов с облитерирующими заболеваниями с терминальной стадией ишемии нижних конечностей. Однако в связи с низким содержанием в периферической крови предшественников эндотелиальных клеток наибольшее распространение в изучении неоангиогенеза получило использование аутологичных мононуклеаров костного мозга [2].

В мировой литературе имеются данные об использовании клеточных технологий в лечении ишемической болезни сердца, в офтальмологической практике при реваскуляризации сетчатки, реваскуляризации головного мозга при болезни Мюрая [4-6] и единичные публикации об использовании мультипотентных клеток для не прямой реваскуляризации нижних конечностей [7]. Исследования с участием пациентов с критической ишемией нижних конечностей показали, что применение трансплантации аутологичных стволовых клеток костного мозга приводит к увеличе-

нию дистанции безболевого ходьбы, уменьшению боли в покое, повышению лодыжечно-плечевого индекса [2].

В последние годы все больше интереса вызывает разработка методов непрямой реваскуляризации, основанных на введении аспиратов костного мозга в мягкие ткани конечностей [8]. Успешно начато применение аутомиелоаспиратов для непрямой реваскуляризации при окклюзионных заболеваниях сосудов нижних конечностей. В 2007 году в Национальном институте хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова (Украина) исследовались возможности использования аутотрансплантации костного мозга и реваскуляризирующей остеотрепанации в комплексном лечении пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей. Результаты продемонстрировали устранение признаков критической ишемии, заживление ран стопы. Это позволило избежать высокой ампутации конечности в 88,2% случаев [3, 8]. Однако эта методика предполагает забор больших объемов костного мозга и пункцию подвздошной кости, что является довольно травматичным.

В 2010 году были проведены исследования в Институте неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака (Украина). Выполнялась пересадка стволовых клеток костного мозга в мышцы голени у пациентов с хронической артериальной недостаточностью (ХАН) 3б-4 стадии по классификации Покровского-Фонтейна. У всех пациентов через 2 месяца после операции отмечалось увеличение дистанции безболевого ходьбы. Показатели регионарной гемодинамики достоверно улучшились у 88,9% пациентов [9].

В 2013 году в Луганском государственном медицинском университете проводились исследования неонгиогенеза у пациентов с критической ишемией нижних конечностей и гнойно-некротическими процессами при облитерирующем атеросклерозе и диабетической ангиопатии. Для стимуляции ангиогенеза использовались кровь из кубитальной вены и субстрат костного мозга, полученный при остеотрепанации большеберцовой кости, которые вводились в мышцы нижних конечностей. В результате проведенного лечения признаки критической ишемии купировались у 65,8% пациентов, что позволило уменьшить количество высоких ампутаций нижних конечностей с 21,5% до 5,9% [10].

Одним из направлений в развитии клеточных технологий является использование жироч-

вой ткани для получения из нее мультипотентных стволовых клеток. Выделение жировой ткани для человека малотравматично и безопасно для пациента, не требует специальной медикаментозной подготовки. Результаты исследований показывают, что использование мультипотентных стволовых клеток из жировой ткани способствует уменьшению боли в покое и увеличению дистанции безболевой ходьбы. С помощью цифровой ангиографии отмечено формирование многочисленных коллатеральных сосудистых сетей. Также исследуется применение прогениторных клеток фетальных тканей, обладающих большей способностью к пролиферации, чем взрослые мультипотентные клетки. Доклинические и клинические исследования трансплантации прогениторных клеток фетальной печени человека 6-8 недель гестации показали уменьшение выраженности болевого синдрома в покое, увеличение дистанции безболевой ходьбы, уменьшение трофических нарушений. У 82,5% пациентов через 3 месяца наблюдения отмечено снижение степени ишемии [2].

Однако данные методики требуют наличия крайне дорогостоящего специального оборудования, обученного персонала, операционных сверхвысокой чистоты, являются весьма травматичными и требуют больших финансовых затрат, что делает невозможным их широкое использование. В связи с этим необходима разработка альтернативных методов непрямой реваскуляризации и стимуляции неоангиогенеза, которые могут быть применены на уровне базового звена системы здравоохранения. Это будет способствовать расширению охвата и повышению качества оказываемой хирургической помощи пациентам с сосудистой патологией нижних конечностей.

Цель исследования – разработать метод не-
прямой реваскуляризации нижних конечностей,
основанный на применении аутотрансплантации
аспирата костного мозга.

Материал и методы

Нами разработан и внедрен метод непрямой реваскуляризации нижних конечностей, основанный на использовании аутоаспирата красного костного мозга, – реваскуляризирующая аутомилотрансплантация (РАМТ). Внедрение метода одобрено комиссией по врачебной этике и деонтологии Государственного учреждения здравоохранения «Витебская городская центральная клиническая больница».

Под местной анестезией иглой И.А. Касирского выполняется стерильная пункция и осуществляется забор красного костного мозга. Производится местная анестезия в зоне точек введения аспирата на бедре и голени с последующей реплантацией аспирата костного мозга путем его введения в мышцы бедра и голени. Накладывается асептическая повязка.

Было проведено проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование на двух параллельных группах пациентов. Для рандомизации использовался метод игральных костей. При выпадении четного значения пациента относили к основной группе, нечетного – к группе сравнения.

Критериями исключения из исследования были возраст более 75 лет, тяжелая сопутствующая патология (онкологические заболевания, последствия острого нарушения мозгового кровообращения, выраженная легочно-сердечная недостаточность).

В исследовании участвовало 55 пациентов, страдающих СД 2 типа с ХАН 3б-4 стадии. Пациенты находились на лечении в отделениях проктологии и хирургии Государственного учреждения здравоохранения «Витебская городская центральная клиническая больница» в 2015-2016 годах.

Во всех случаях отсутствовали показания к выполнению реконструктивных операций на магистральных сосудах в связи с дистальным типом поражения (пациенты консультированы сосудистым хирургом). У пациентов с ХАН 4 стадии имелись трофические нарушения в виде язв и некрозов пальцев и участков стоп. По предлагаемому методу прооперировано 23 пациента (основная группа). В четырех случаях РАМТ проводилась дважды. 32 человека, страдающие СД с ХАН 3б-4 стадии, получали только консервативное лечение (группа сравнения).

Для лечения пациентов использовали сосудорасширяющие и спазмолитические средства (но-шпа, папаверин, эуфиллин), гепарин, никотиновую кислоту, пентоксифиллин, актовегин, солкосерил, низкомолекулярные декстраны.

Местное лечение ран осуществлялось антисептиками (септомирин, мукосанин, диоксидин, йодискин, 10% раствор хлорида натрия, 3% раствор перекиси водорода) и мазями на водорастворимой («Меколь», «Повидон-йод») и жировой (метиурациловая, гентамициновая, синтомициновая эмульсия) основах.

В декабре 2017 года проведено анкетирова-

ние пациентов по разработанному нами опроснику, в котором пациентам предлагалось ответить на следующие вопросы: 1) Ходите ли Вы?, 2) Какое расстояние можете пройти до появления болей в мышцах ног?, 3) Сохранились ли у Вас ноги?, 4) Есть ли у Вас трофические нарушения на ногах (язвы, почернение пальцев)?, 5) Отмечаете ли Вы улучшение состояния?, 6) Оцените качество своей жизни после лечения. Также для анкетирования использовался опросник качества жизни у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, разработанный Савиным В.В. в 2001 году. Согласно этому опроснику качество жизни считается хорошим при сумме баллов 25 и выше, удовлетворительным – при 15-25 баллах, неудовлетворительным – при количестве баллов менее 15.

Обработка данных проводилась с использованием стандартных пакетов статистических программ Excel и Statistica 10.0.

В основной группе мужчин было 15 (65,2%), женщин 8 (34,8%). В группе сравнения мужчин было 20 (62,5%), женщин 12 (37,5%). Средний возраст в основной группе для мужчин составил $60,3 \pm 8,9$ года, для женщин – $66,4 \pm 7,6$ года. Средний возраст в группе сравнения для мужчин составил $62,3 \pm 6,7$ года, для женщин – $66,3 \pm 8,4$ года. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии ($p > 0,05$).

Результаты и обсуждение

Осложнений после стерильной пункции не было, что коррелирует с данными литературы (общий риск фатальных осложнений составляет менее 0,05%) [11].

В основной группе до выписки из стационара у 23 пациентов (100%), которым выполнялась РАМТ, отмечена положительная динамика: уменьшение болей в покое, исчезновение клинических признаков критической ишемии, переход раневого процесса в репаративную фазу. В группе сравнения за время лечения в стационаре наблюдался положительный эффект у 29 пациентов (90,6%) ($p > 0,05$).

В основной группе после РАМТ через 18 месяцев количество сохранных опороспособных конечностей составило 90,9%, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 65% ($p < 0,05$).

Все опрошенные пациенты основной группы передвигались самостоятельно, либо с помощью трости или протеза. Отмечалось увеличение

Таблица 1 – Результаты оценки эффективности РАМТ через 18 месяцев

Признак	Основная группа (РАМТ)	Группа сравнения (консервативное лечение)
Количество сохраненных конечностей ($p < 0,05$)	90,9%	65,0%
Исчезновение трофических нарушений ($p < 0,05$)	16,7%	0%
Качество жизни (хорошее и удовлетворительное) ($p > 0,05$)	92,3%	68%

дистанции безболевого ходьбы. В группе сравнения этот показатель остался без динамики.

В основной группе из 18 пациентов у 3 (16,7%) трофические нарушения исчезли после операции, у 5 (27,8%) остались без динамики. В группе сравнения трофические нарушения сохранились у всех опрошенных ($p < 0,05$).

Хорошее и удовлетворительное качество жизни отметили 92,3% пациентов основной группы, в группе сравнения – 68% ($p > 0,05$). Максимальный положительный эффект все пациенты отметили через 2-2,5 месяца после операции.

Сравнительные результаты исследования представлены в таблице 1.

Заключение

1. РАМТ может быть использована для прямой реваскуляризации нижних конечностей в комплексном лечении пациентов с диабетической ангиопатией.

2. При использовании РАМТ удалось избежать высокой ампутации нижних конечностей у 90,9% пациентов через 18 месяцев. Отмечалась тенденция к увеличению дистанции безболевого ходьбы и повышению уровня качества жизни пациентов.

3. В результате применения РАМТ установлено, что у 16,7% пациентов достоверно наблюдалось исчезновение трофических нарушений в отдаленном послеоперационном периоде.

4. Необходимы дальнейшие исследования по научному обоснованию РАМТ.

Литература

1. Ерошкин, С. Н. Синдром диабетической стопы: клиника,

диагностика, лечение : пособие / С. Н. Ерошкин, В. П. Булавкин. – Витебск : ВГМУ, 2016. – 56 с.

- Использование клеточных технологий при лечении хронической ишемии нижних конечностей / Р. В. Салютин [и др.] // Укр. мед. часоп. – 2012. – № 12. – С. 27–29.
- Применение аутологичных аспиратов, а также мультипотентных стромальных клеток костного мозга и жировой ткани в сосудистой хирургии / Н. Ф. Дрюк [и др.] // Клін. хірургія. – 2012. – № 12. – С. 24–29.
- Adipose stromal vascular fraction improves cardiac function in chronic myocardial infarction through differentiation and paracrine activity / M. Mazo [et al.] // Cell. Transplant. – 2012. – Vol. 21, N 5. – P. 1023–1037.
- Outgrowth endothelial cells: characterization and their potential for reversing ischemic retinopathy / R. J. Medina [et al.] // Invest Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010 Nov. – Vol. 51, N 11. – P. 5906–5913.
- Treatment of Moyamoya disease by multipoint skull drilling for indirect revascularization combined with mobilization of autologous bone marrow stem cells / R. Wu [et al.] // Genet Mol. Res. – 2015 Jul. – Vol. 14, N 3. – P. 7519–7528.
- Systematic assessment in an animal model of the angiogenic potential of different human cell sources for therapeutic revascularization / G. R. Barclay [et al.] // Stem Cell. Res. Ther. – 2012 Jul. – Vol. 3, N 4. – P. 23.
- Дрюк, Н. Ф. Реваскуляризирующие операции при облитерирующем поражении артерий голени и стопы у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей / Н. Ф. Дрюк, В. И. Киримов // Клін. хірургія. – 2007. – № 5/6. – С. 48–49.
- Аутотрансплантация стромальных стволовых клеток в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей / В. К. Гринь [и др.] // Вестн. неотлож. и восстанов. медицины. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 512–513.
- Современные аспекты лечения больных с дистальной сосудистой недостаточностью / Г. Ю. Бука [и др.] // Укр. журн. екстрем. медицини ім. Г. О. Можасва. – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 113–117.
- Огнерубов, Н. А. Топографо-анатомическое обоснование стеральной пункции: профилактика фатальных осложнений / Н. А. Огнерубов // Вестн. Тамбов. ун-та. Сер. Естеств. и техн. науки. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 2206–2210.

Поступила 04.07.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Eroshkin SN, Bulavkin VP. Diabetic foot syndrome: clinic, diagnostics, treatment: posobie. Vitebsk, RB: VGMU; 2016. 56 p. (In Russ.)
2. Salyutin RV, Buslovich EV, Sirman VM, Boris RN, Komarova LS, Palyanitsa SS. The use of cellular technology in the treatment of chronic ischemia of the lower limbs. Ukr Med Chasop. 2012;(12):27-9. (In Russ.)
3. Хірургія Dryuk NF, Kirimov VI, Barna IE, Dmitrenko IP, Shkuropat VN. Application of autologous aspirates, as well as multipotent stromal cells of bone marrow and adipose tissue in vascular surgery. Klin Khirurgiia. 2012;(12):24-9. (In Russ.)
4. Mazo M, Cemborain A, Gavira JJ, Abizanda G, Araña M, Casado M, et al. Adipose stromal vascular fraction improves cardiac function in chronic myocardial infarction through differentiation and paracrine activity. Cell Transplant. 2012;21(5):1023-37. doi: 10.3727/096368911X623862
5. Medina RJ, O'Neill CL, Humphreys MW, Gardiner TA, Stitt AW. Outgrowth endothelial cells: characterization and their potential for reversing ischemic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Nov;51(11):5906-13. doi: 10.1167/iov.09-4951
6. Wu R, Su N, Zhang Z, Jia F. Treatment of Moyamoya disease by multipoint skull drilling for indirect revascularization combined with mobilization of autologous bone marrow stem cells. Genet Mol Res. 2015 Jul;14(3):7519-28. doi: 10.4238/2015.July.3.27
7. Barclay GR, Tura O, Samuel K, Hadoke PW, Mills NL, Newby DE, et al. Systematic assessment in an animal model of the angiogenic potential of different human cell sources for therapeutic revascularization. Stem Cell Res Ther. 2012 Jul;3(4):23. doi: 10.1186/scrt114
8. Dryuk NF, Kirimov VI. Revascularizing surgeries at obliterating lesions of shin and foot arteries in patients with chronic critical ischemia of lower limbs. Klin Khirurgiia. 2007;(5-6):48-9. (In Russ.)
9. Grin' VK, Shtutin AA, Popandopulo AG, Basatskiy AV, Varshaver PL. Autotransplantation of stromal stem cells in the treatment of obliterating diseases of lower limb arteries. Vestn Neotlozh Vosstanov Meditsiny. 2010;11(4):512-3. (In Russ.)
10. Buka GYu, Chayka OO, Stroilo AB, Chayka OO, Glazunov VK, Nekrasov SYu, i dr. Modern aspects of treatment of patients with distal vascular insufficiency. Ukr Zhurn Ekstrem Meditsiny im GO Mozhaeva. 2013;14(2):113-7. (In Russ.)
11. Ognerubov NA. Topographic and anatomical substantiation of sterile puncture: prevention of fatal complications. Vestn Tambov Un-ta Ser Estestv Tekhn Nauki. 2016;21(6):2206-10. (In Russ.)

Submitted 04.07.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Федянин С.Д. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Коваленко А.А. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Камендровская А.А. – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Полуянчик Е.А. – врач ультразвуковой диагностики, Витебская городская центральная клиническая больница;
Денисенко А.Г. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Fedzianin S.D. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Kovalenko A.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Kamiandrouskaya A.A. – lecturer of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Poluyanchik E.A. – medical specialist in ultrasound diagnosing, Vitebsk City Central Clinical Hospital;
Denisenko A.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Anatomy with the course of Forensic Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. E-mail: kamendroshka@mail.ru – Камендровская Алина Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery. E-mail: kamendroshka@mail.ru – Alina A. Kamiandrouskaya.

СЛЕЗОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ

КОРОЛЬКОВА Н.К.¹, ПРИСТУПА В.В.¹, КАТУЛЬСКАЯ Т.В.²

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

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 52-58.

TEAR REPLACEMENT THERAPY IN PATIENTS AFTER PHACOEMULSIFICATION OF CATARACTS

KARALKOVA N.K.¹, PRISTUPA V.V.¹, KATULSKAYA T.V.²

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

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):52-58.

Резюме.

Исследование выполнено на базе отделения микрохирургии глаза УЗ «Витебская областная клиническая больница». В работе представлены данные динамического наблюдения за изменением толщины роговицы у 50 пациентов после выполнения ультразвуковой фактоэмульсификации катаракты с имплантацией мягкой интраокулярной линзы в течение первых 5 суток послеоперационного периода на фоне стандартной противовоспалительной терапии и с дополнительным применением препарата на основе катионной наноэмульсии в качестве слезозаместительной терапии. Критерий отбора пациентов – отсутствие сахарного диабета, заболеваний суставов и соединительной ткани, глаукомы, воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза и рефракционных операций в анамнезе; критерий исключения из исследования – толщина роговицы более 900 мкм. Установлено, что назначение в раннем послеоперационном периоде катионной наноэмульсии, содержащей в своем составе глицерин, ускоряет восстановление нормальной толщины роговицы, повышает зрительные функции, уменьшает сроки реабилитации пациентов после перенесенной хирургии. Препарат частично обладает свойствами кератопротектора и осмокорректора, что позволяет рекомендовать его применение с первых суток послеоперационного периода после выполнения фактоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы у пациентов с отеком роговицы, толщина которой не превышает 900 мкм.

В статье дополнительно приведен перечень препаратов группы «искусственная слеза», доступных к клиническому использованию в Республике Беларусь, с указанием их действующей основы, дополнительных активных компонентов, наличия или отсутствия консерванта, возможности применения непосредственно на контактную линзу.

Ключевые слова: слезозаместительная терапия, катионная наноэмульсия, фактоэмульсификация катаракты, послеоперационный период.

Abstract.

The research was performed at the department of eye microsurgery in the Vitebsk Regional Clinical Hospital. The article presents data of dynamic observation of changes in corneal thickness in 50 patients after performing cataract ultrasound phacoemulsification with the implantation of a soft intraocular lens during the first 5 days of the postoperative period with standard anti-inflammatory treatment and additional use of the drug based on cationic nanoemulsion as tear replacement therapy. Patients, with diabetes mellitus, diseases of the joints and connective tissue, glaucoma, inflammatory diseases of the choroid and refractive operations in their case history, were excluded from the research. Patients with corneal thickness less than 900 microns were included in it. It has been established that the use of cationic nanoemulsion containing glycerin in the early postoperative period accelerates the restoration of the normal thickness of the cornea, improves visual functions, reduces the rehabilitation term of patients after surgery. The drug possesses some properties

of keratoprotector and osmocorrector, which enables recommendation of it for use beginning with the first days of the postoperative period after performing cataract phacoemulsification with the implantation of an intraocular lens in patients with corneal edema, that does not exceed 900 microns in thickness.

The article also lists the drugs of the “artificial tear” group, available for clinical use in the Republic of Belarus, with the indication of their active base, additional active ingredients, the presence or absence of a preservative, the possibility of applying directly to a contact lens.

Key words: tear replacement therapy, cationic nanoemulsion, cataract phacoemulsification, postoperative period.

Хирургические вмешательства по поводу катаракты составляют львиную долю от всех проводимых операций в офтальмологических клиниках нашей страны и зарубежья. В 2017 году на базе отделения микрохирургии глаза УЗ «Витебская областная клиническая больница» ультразвуковая факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы составила 73,45% в общей структуре выполненных операций. Офтальмохирургия в той или иной степени индуцирует проявление признаков синдрома сухого глаза (ССГ) у пациентов в раннем послеоперационном периоде [1, 2], что определяется рядом факторов: возрастом, половой принадлежностью, наличием сопутствующей глазной и общей патологии, состоянием внешней среды, приемом некоторых групп лекарственных препаратов. Местные проявления, как правило, больше выражены у пациентов с уже имеющимся ССГ, людей, страдающих сахарным диабетом, и у пациентов с глаукомой, длительно получающих гипотензивную терапию [3]. Операционная травма роговицы, снижение ее чувствительности уменьшают частоту мигательных движений, что усугубляет течение синдрома или способствует его развитию [4, 5, 6]. Значимым патогенетическим фактором также является обязательное проведение противовоспалительной и антибактериальной терапии у этой группы пациентов. Некоторые виды консервантов, входящие в состав назначаемых капель, оказывают цитотоксический эффект в отношении эпителиальных клеток конъюнктивы и роговицы, вызывают дополнительное раздражение глаза, усиливают местную воспалительную реакцию и замедляют процессы регенерации. Кроме того, при частых инстилляциях отмечают их отрицательное воздействие на слезную пленку, а именно на ее липидный слой [7]. На сегодняшний день в схему послеоперационного ведения пациентов, перенесших факоэмульсификацию катаракты, рекомендуется включать препараты группы «искусственная слеза», так как их добавление к стандартной противовоспалительной терапии

снижает токсический эффект консервантов в отношении эпителиоцитов, стабилизирует слезную пленку и ускоряет процессы регенерации [8]. Другим, не менее важным фактором, влияющим на течение послеоперационного периода, является непосредственное воздействие ультразвука на роговицу в ходе факоэмульсификации катаракты. Выделение тепла в результате поглощения тканями акустической энергии приводит к чрезмерному нагреву тканей в ходе операции, повреждению клеток эндотелия и уменьшению их числа, ожогу роговой оболочки, что может проявляться отеком и помутнением роговицы разной степени выраженности в раннем периоде после хирургии [9, 10]. В ходе ультразвуковой факоэмульсификации катаракты происходит изменение нормальной толщины роговицы той или иной степени и это определяет ее оптические свойства, влияя на ожидаемый показатель остроты зрения пациента. Таким образом, при назначении медикаментозной терапии послеоперационного периода целесообразно уделять особое внимание выбору препарата слезозаместительной терапии, корректирующего как проявления синдрома сухого глаза, так и благоприятно влияющего на восстановление измененных параметров роговицы.

Целью настоящего исследования являлось определение влияния инстилляций катионной наноэмульсии на толщину роговицы в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проведения факоэмульсификации катаракты.

Материал и методы

Исследование проведено в ранний послеоперационный период у 50 пациентов после выполнения ультразвуковой факоэмульсификации катаракты на базе отделения микрохирургии глаза УО «Витебская областная клиническая больница». Стандартное офтальмологическое обследование перед оперативным вмешательством включало исследование остроты зрения, биомикроскопию, тонометрию, рефрактометрию, ульт-

тразвуковую биометрию. Дополнительно до хирургии и в первые, пятые сутки после операции проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка глаза с регистрацией толщины роговицы на оптическом когерентном томографе Optopol (Польша). Критерий отбора в группу – послеоперационный отек роговицы. Исключались из исследования пациенты с толщиной роговицы после хирургии катаракты более 900 мкм. В послеоперационном периоде проспективная группа пациентов была распределена случайным образом на две подгруппы по 25 человек. В качестве дополнительной медикаментозной терапии послеоперационного периода А-подгруппе были назначены инстиллянии катионной наноэмульсии «Катионорм» по 1 капле 4 раза в сутки, В-подгруппе – только стандартные препараты без дополнительных инстилляций слезозаменителей: раствор дексаметазона 0,4%-0,5 мл и раствор цефепима 0,5 мл парабульбарно, инстиллянии раствора левофлоксацина 0,5% и раствора дексаметазона 0,1% по 1 капле 4 раза в сутки. Ультразвуковая факоэмульсификация катаракты выполнялась стандартным способом под эпibuльбарной и внутрикамерной анестезией 2 % раствором лидокаина, с роговичным разрезом 2,4 мм и имплантацией в капсульный мешок мягкой интраокулярной линзы.

Статистическая обработка данных проводилась в программе STATISTICA 10. Использовались критерии малых групп (Шапиро-Уилка), Стьюдента, Манна-Уитни.

Результаты

В исследовании представлены результаты динамики толщины роговицы 50 пациентов после выполнения ультразвуковой факоэмульсификации катаракты с имплантацией мягких

интраокулярных линз в течение первых 5 суток послеоперационного периода на фоне стандартной противовоспалительной терапии (подгруппа В) и с дополнительным применением препарата слезозаместительной терапии (подгруппа А). Осложнений в ходе хирургии не было. Возраст исследуемых находился в интервале 56-74 года, средний возраст мужчин – 67,5 лет, женщин – 65 лет. Обязательный критерий отбора пациентов – отсутствие сахарного диабета, заболеваний суставов и соединительной ткани, глаукомы, воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза и рефракционных операций в анамнезе. Сформированные подгруппы подобраны по возрасту и половому составу, статистически значимых различий по исходным показателям остроты зрения и средней толщине роговицы на начало исследования не было. Оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза выполнялась в день поступления пациентов в стационар, на 1-е и 5-е сутки после хирургии катаракты (табл. 1).

В послеоперационный период пациенты предъявляли жалобы на нечеткость зрения, «туман» перед оперированным глазом. В 1-е сутки после операции выявлено увеличение толщины роговицы исследуемых в обеих подгруппах. Средний показатель составил: 780,5 мкм в А-подгруппе [95% ДИ: 730,7-830,4], 765,8 мкм в В-подгруппе [95% ДИ: 722,9-808,7] ($p>0,05$). На данном этапе критерий исключения – толщина роговицы более 900 мкм, так как такое состояние роговицы требовало проведения терапии с большим кератопротекторным акцентом. Пациентам А-подгруппы к стандартной послеоперационной комбинации антибактериального препарата и кортикостероидов добавлены инстиллянии катионной наноэмульсии 4 раза в сутки. Данный выбор обусловлен тем, что в состав препарата включен осмотический компонент глицерин. В

Таблица 1 – Показатели остроты зрения и толщины роговицы (мкм) в подгруппах

Сроки наблюдения	А-подгруппа, средние значения		В-подгруппа, средние значения		Достоверность различий
	Острота зрения	Толщина роговицы	Острота зрения	Толщина роговицы	
До операции	certa - 0,2	560,3 [553,3-567,4]	certa - 0,2	555,4 [545,7-565,2]	$p>0,05$
После операции 1-е сутки	0,1-0,5	780,5 [730,7-830,4]	0,1-0,5	765,8 [722,9-808,7]	$p>0,05$
После операции 5-е сутки	0,5-1,0	617,3 [605,4-629,2]	0,4-0,6	689,6 [682,0-697,1]	$p<0,001$

практике офтальмологов 5% водный раствор глицерина широко применялся и применяется в виде инстилляций и субконъюнктивных инъекций при состояниях, связанных с отеком роговицы [11]. На 5-й день наблюдения было проведено повторное измерение толщины роговицы. Средний показатель в А-подгруппе составил 617,3 мкм [95% ДИ: 605,4-629,2], в В-подгруппе – 689,6 мкм [95% ДИ: 682,0-697,1]. Применение катионной наноэмульсии с глицерином «Катионорм» у пациентов А-подгруппы с толщиной роговицы не более 900 мкм способствовало достоверному уменьшению ее толщины к 5 суткам послеоперационного периода ($p < 0,001$).

Обсуждение

Применение слезозаместительной терапии у пациентов после факоемульсификации катаракты аргументировано рядом исследований [1, 2, 6, 8, 12]. На сегодняшний день на белорусском фармацевтическом рынке «искусственная слеза» представлена целой линейкой препаратов (табл. 2). Возникает закономерный вопрос: как правильно сделать выбор? Солевые растворы, первыми вошедшие в клиническую практику офтальмолога, замещают только водный слой слезной пленки, оказывают недолгий увлажняющий эффект ввиду непродолжительного времени контакта с глазной поверхностью. Естественные и синтетические полимеры имеют большую вязкость, что увеличивает их время пребывания в конъюнктивной полости, требуют меньшей частоты инстилляций, но, во многих случаях после закапывания, вызывают эффект «затуманивания», что не всегда приемлемо для активных пациентов. Препараты на основе гиалуроновой кислоты (ГК) – третье поколение слезозаместителей – обладают превосходными увлажняющими свойствами, кроме того, способствуют регенерации эпителия роговицы, оказывают осмокорригирующий эффект, что является неоспоримым преимуществом при выборе терапии в раннем послеоперационном периоде. Изменение вязкости закапываемого раствора в зависимости от интенсивности мигательных движений обеспечивает чувство комфорта при лечении [13]. Эффект вязкоэластичности определяет терапевтические свойства препарата и имеет строгую зависимость от концентрации и молекулярной массы гиалуроновой кислоты в растворе. Препараты с одинаковой концентрацией ГК различаются своей вязко-

стью и, соответственно, эффективностью [7, 14]. В исследовании, проведенном нами ранее, было установлено, что препарат, содержащий 0,15% натриевую соль гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 3,5 МДа («Окутиарз»), оказывает выраженное положительное влияние на морфологические и функциональные свойства роговицы за счет способности уменьшать отек и тем самым ускорять процесс заживления роговицы в послеоперационном периоде неосложненной факоемульсификации [10].

Последним поколением слезозаместителей сегодня являются липидные эмульсии, содержащие полярные и/или неполярные липиды, восполняющие липидный слой слезной пленки, тем самым замедляя испаряемость слезы, что является доминирующей причиной синдрома сухого глаза. Технология катионной эмульсии Novasorb® сделала возможным сочетание низкой вязкости и высоких биоадгезивных свойств в одном препарате за счет электростатического притяжения между положительно заряженными липидными наночастицами эмульсии и отрицательно заряженной поверхностью глаза [15]. Восстановление всех слоев слезной пленки обеспечивает лучшую регенерацию и протекцию эпителия роговицы и конъюнктивы. Катионорм является первым офтальмологическим препаратом на нашем рынке, созданным по этой технологии.

Интерес представляют исследования, сравнивающие эффективность применения катионной наноэмульсии и препаратов на основе гиалуроновой кислоты. Терапевтическая эффективность и безопасность Катионорма оценивалась у пациентов с синдромом сухого глаза средней и тяжелой степени, срок наблюдения 90 дней [16]. Отмечена тенденция к лучшей регенерации роговицы и более быстрому уменьшению количества жалоб у пациентов, применяющих катионную наноэмульсию по сравнению с применением препаратов гиалуроновой кислоты. Влияние катионной наноэмульсии на восстановление роговицы исследовалось также у пациентов после фоторефракционной кератэктомии. Оценка эффективности лечения проводилась по определению интенсивности прокрашивания роговицы флюоресцеином в динамике. На фоне терапии препаратом Катионорм были достигнуты лучшие результаты через неделю применения, а к концу третьего месяца статистически достоверной разницы с препаратом гиалуроновой кислоты уже не наблюдалось [17]. Выше сказанное определило

Таблица 2 – Перечень наиболее распространенных препаратов «искусственная слеза», доступных к клиническому применению в Республике Беларусь

Название препарата	Действующая основа и дополнительные «активные» компоненты	Консервант	Возможность применения на контактные линзы	Хранение после вскрытия
Alcon Pharmaceuticals Ltd. / Швейцария				
<i>Слеза натуральная</i> Капли 15 мл	Гипромеллоза Декстран 70	Поликвад	да	1 мес.
<i>Систейн</i> Капли-гель 10 мл	Гидроксипропилгуар Полиэтиленгликоль Пропиленгликоль	Поликвад	нет	3 мес.
<i>Систейн HD</i> Капли 10 мл	Натрия гиалуронат Гидроксипропилгуар Полиэтиленгликоль Пропиленгликоль	Поликвад	да	3 мес.
<i>Систейн Баланс*</i> Капли 10 мл	Гидроксипропилгуар Полиэтиленгликоль Пропиленгликоль Система LipiTech™	Поликвад	нет	6 мес.
<i>Систейн Ультра</i> Капли 10 мл	Гидроксипропилгуар Полиэтиленгликоль Пропиленгликоль	Поликвад	да	6 мес.
Белмедпрепараты				
<i>Искусственная слеза</i> Капли 1 мл № 2	Гипромеллоза Декстран 60	Бензалкония хлорид	нет	14 суток
Bausch&LombIncorporated / Валеант ООО РФ, Германия				
<i>Артелак Всплеск</i> Капли 10 мл	Натрия гиалуронат 0,24%	нет	да	3 мес.
<i>Артелак Всплеск УНО</i> Капли 0,5 мл № 30	Натрия гиалуронат 0,2%	нет	да	Для однократного применения
<i>Видисик</i> Гель 10 г, 2 мг / 1 г	Карбомер 2 мг	Цетримид	нет	6 недель
<i>Артелак ночной*</i> Гель 10 г	Карбомер 2 мг Триглицериды	Цетримид	нет	1,5 мес.
<i>Артелак Липид УНО*</i>	Карбомер 2 мг Триглицериды	нет	нет	Для однократного применения
Rompharm / Румыния				
<i>Слезин</i> Капли 10 мл	Гипромеллоза	Бензалкония хлорид	нет	1 мес.
Фарм-центр / Синтез / РФ				
<i>Дефислез</i> Капли 10 мл	Гипромеллоза	Бензалкония хлорид	нет	1 мес.
Santen / Финляндия				
<i>Офтагель</i> Гель 10 г, 2,5 мг / 1 г	Карбомер 2,5 мг Поливиниловый спирт	Бензалкония хлорид	нет	1 мес.
<i>Окутиарз</i> Капли 10 мл	Натрия гиалуронат 0,15%	нет	да	6 мес.
<i>Катионорм*</i> Капли 10 мл	Катионная масляная Наноэмульсия Novasorb Глицерин	нет	да	3 мес.
Ursapharma / Германия				
<i>Хило-гель</i> Капли 10 мл	Натрия гиалуронат 0,2%	нет	да	6 мес.
<i>Хило-KEA</i> Капли 10 мл	Натрия гиалуронат 0,1% Декспантенол 2%	нет	да	6 мес.
<i>Хило-комод</i> Капли 10 мл	Натрия гиалуронат 0,1%	нет	да	6 мес.
<i>Лакрипос</i> Гель 10 г, 2,0 мг / 1 г	Карбомер 980	Цетримид	нет	1 мес.
Ядран / Хорватия				
<i>Оптинол</i> Капли 10 мл 0,21%	Натрия гиалуронат 0,21%	нет	да	6 мес.
<i>Оптинол</i> Капли 10 мл 0,4%	Натрия гиалуронат 0,4%	нет	нет	6 мес.
<i>Оптинол интенсив</i> Капли 10 мл	Натрия гиалуронат 0,15% Декспантенол 2%	нет	да	6 мес.

Примечание: * – препараты, восстанавливающие липидный слой слезной пленки.

наш выбор препарата слезозаместительной терапии у пациентов в раннем послеоперационном периоде после выполненной факоэмульсификации катаракты.

Заключение

Являясь самым распространенным нехирургическим осложнением раннего послеоперационного периода, синдром сухого глаза требует медикаментозной коррекции. У пациентов с отеками роговицы выбор слезозаместительной терапии должен определяться не только увлажняющими свойствами препарата, но и его дополнительными возможностями положительно влиять на измененную роговицу. Назначение в послеоперационном периоде катионной наноэмульсии, содержащей в своем составе глицерин, ускоряет восстановление нормальной толщины роговицы, повышает зрительные функции, уменьшает сроки реабилитации пациентов после перенесенной хирургии. Препарат частично обладает свойствами кератопротектора и осмокорректора, что позволяет рекомендовать его применение с первых суток послеоперационного периода у пациентов с отеком роговицы после выполнения факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ.

Литература

1. Астахов, С. Ю. Выявление и лечение синдрома «сухого глаза» у пациентов, перенесших факоэмульсификацию / С. Ю. Астахов, Н. В. Ткаченко // Офтальмол. вед. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 79–83.
2. Уражанова, М. Б. Синдром «сухого глаза» в искусственных глазах (обзор) / М. Б. Уражанова // Вестн. АГИУВ. – 2018. – № 2. – С. 6–12.
3. Бржеский, В. В. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение / В. В. Бржеский, Г. Б. Егорова, Е. А. Егоров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 464 с.
4. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification / S. Khanal [et al.] // Ophthalmic. Physiol. Opt. – 2008 Mar. – Vol. 28, N 2. – P. 127–134.

References

1. Astakhov SYu, Tkachenko NV. Detection and treatment of dry eye syndrome in patients who have undergone phacoemulsification. Ophthalmic. Physiol. Opt. 2011;4(4):79–83. (In Russ.)
2. Уражанова МБ. Синдром «сухого глаза» в искусственных

5. Dry Eye Following Phacoemulsification Surgery and its Relation to Associated Intraoperative Risk Factors / P. K. Sahu [et al.] // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2015 Oct-Dec. – Vol. 22, N 4. – P. 472–477.
6. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery / X. M. Li [et al.] // Cornea. – 2007 Oct. – Vol. 26, N 9, suppl. 1. – P. S16–20.
7. Бржеский, В. В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике / В. В. Бржеский // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – № 1. – С. 13–19.
8. Профилактика комбинированного синдрома сухого глаза у пациентов старшей возрастной группы после катарактальной хирургии / А. И. Ерёмченко [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 122–125.
9. Dynamics of small-incision clear cornea wounds after phacoemulsification surgery using optical coherence tomography in the early postoperative period / A. Behrens [et al.] // J. Refract. Surg. – 2008 Jan. – Vol. 24, N 1. – P. 46–49.
10. Морхат, М. В. Влияние лекарственного средства Окутиарз на динамику толщины роговицы в послеоперационный период неосложненной факоэмульсификации катаракты / М. В. Морхат, Т. В. Катальская, Е. В. Морхат // Офтальмология. Восточ. Европа. – 2015. – № 4. – С. 142–148.
11. Терапевтическая офтальмология / Н. Б. Шульпина [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 559 с.
12. Long-term impact of dry eye symptoms on vision-related quality of life after phacoemulsification surgery [Electronic resource] / W. Xue [et al.] // Int. Ophthalmol. – 2018 Feb. – Mode of access: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10792-018-0828-z>. – Date of access: 19.12.2018.
13. Вохмяков, А. В. Эволюция слезозаменителей: от солевых растворов к катионной наноэмульсии / А. В. Вохмяков // Офтальмол. ведомости. – 2014. – Т. 7, № 1. – С. 41–46.
14. Teping, Ch. Hyaluronsäure: Behandlung des Sicca-Syndroms; wirksam und verträglich auch mit Kontaktlinsen / Ch. Teping // Thieme drug report. – Stuttgart ; New York : Thieme, 2010.
15. Daull, P. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery / P. Daull, F. Lallemand, J. S. Garrigue // J. Pharm. Pharmacol. – 2014 Apr. – Vol. 66, N 4. – P. 531–541.
16. Efficacy and safety of a cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a randomized controlled study / P. Y. Robert [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. – 2016 Nov. – Vol. 26, N 6. – P. 546–555.
17. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease – a randomised comparative study / M. Amrane [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. – 2014 Oct. – Vol. 37, N 8. – P. 589–598.

Поступила 19.11.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

ных глазах (обзор). Вестн АГИУВ Urazhanova MB. Dry Eye Syndrome in Artificial Eyes (overview). Vestn AGIUV. 2018;(2):6–12. (In Russ.)

3. Brzheskiy VV, Egorova GB, Egorov EA. Dry Eye Syndrome and Eye Surface Diseases: Clinic, Diagnostics, Treatment. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2016. 464 p. (In Russ.)
4. Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, Bhatt P, Jones D, Nabili

- S, et al. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008 Mar;28(2):127-34. doi: 10.1111/j.1475-1313.2008.00539.x
5. Sahu PK, Das GK, Malik A, Biakthangi L. Dry Eye Following Phacoemulsification Surgery and its Relation to Associated Intraoperative Risk Factors. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015 Oct-Dec;22(4):472-7. doi: 10.4103/0974-9233.151871
6. Li XM, Hu L, Hu J, Wang W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. *Cornea.* 2007 Oct;26(9 Suppl 1):S16-20.
7. Brzheskiy VV. Algorithm for selection of tear replacement therapy in patients in outpatient practice. *RMZh. Klin Oftal'mologiya.* 2018;(1):13-9. (In Russ.)
8. Eremenko AI, Boyko AA, Yanchenko SV, Dubinkina VO, Kulikova OV. Prevention of combined dry eye syndrome in elderly patients after cataract surgery. *RMZh Klin Oftal'mologiya.* 2006;7(3):122-5. (In Russ.)
9. Behrens A, Stark WJ, Pratzner KA, McDonnell PJ. Dynamics of small-incision clear cornea wounds after phacoemulsification surgery using optical coherence tomography in the early postoperative period. *J Refract Surg.* 2008 Jan;24(1):46-9. doi: 10.3928/1081597X-20080101-07
10. Morkhat MV, Katul'skaya TV, Morkhat EV. Effect of Ocutilar on corneal thickness dynamics in the postoperative period of uncomplicated cataract phacoemulsification. *Oftal'mologiya Vostochn Evropa.* 2015;(4):142-8. (In Russ.)
11. Shul'pina NB, Alieva ZA, Borishpolets VN, Gasilina VM, Gontuar NS. Therapeutic ophthalmology. Moscow, RF: Meditsina; 1985. 559 p. (In Russ.)
12. Xue W, Zhu MM, Zhu BJ, Huang JN, Sun Q, Miao YY, et al. Long-term impact of dry eye symptoms on vision-related quality of life after phacoemulsification surgery. *Int Ophthalmol.* 2018 Feb. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10792-018-0828-z> [Accessed 19th Dec 2018].
13. Vokhmyakov AV. Evolution of tear substitutes: from saline solutions to cationic nanoemulsion. *Oftal'mol Vedomosti.* 2014;7(1):41-6. (In Russ.)
14. Teping Ch. Hyaluronsäure: Behandlung des Sicca-Syndroms; wirksam und verträglich auch mit Kontaktlinsen. In: Thieme drug report. Stuttgart; New York: Thieme; 2010.
15. Daull P, Lallemand F, Garrigue JS. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery / P. Daull, F. Lallemand, J. S. Garrigue. *J Pharm Pharmacol.* 2014 Apr;66(4):531-41. doi: 10.1111/jphp.12075
16. Robert PY, Cochener B, Amrane M, Ismail D, Garrigue JS, Pisella PJ, et al. Efficacy and safety of a cationic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease: a randomized controlled study. *Eur J Ophthalmol.* 2016 Nov;26(6):546-555. doi: 10.5301/ejo.5000830
17. Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY, Ismail D, Garrigue JS, Pisella PJ, et al. Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease – a randomised comparative study. *J Fr Ophtalmol.* 2014 Oct;37(8):589-98. doi: 10.1016/j.jfo.2014.05.001

Submitted 19.11.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Королькова Н.К. – к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6172-6767>;

Приступа В.В. – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Катальская Т.В. – врач-офтальмолог, заведующая отделением микрохирургии глаза, Витебская областная клиническая больница.

Information about authors:

Karalkova N.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, acting head of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6172-6767>;

Pristupa V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Katulskaia T.V. – ophthalmologist, head of the department of eye microsurgery, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра офтальмологии. E-mail: natkor-08@mail.ru – Королькова Наталья Кирилловна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Ophthalmology. E-mail: natkor-08@mail.ru – Natallia K. Karalkova.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КРЕМА С НАНОЧАСТИЦАМИ ДИОКСИДА ЦЕРИЯ

ЗАЙЧЕНКО А.В., ПОКОТИЛО О.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 59-64.

EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACOKINETIC PROFILE OF THE CREAM WITH CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES

ZAYCHENKO G.V., POKOTYLO O.A.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Vestnik VGMU. 2019;18(1):59-64.

Резюме.

Цель – изучить отдельные параметры фармакокинетики крема с наночастицами диоксида церия (НДЦ) при однократном накожном нанесении крысам.

Материал и методы. НДЦ синтезированы в ООО «НаноМедТех», дермальный крем с 0,25% НДЦ разработан в НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины. Крем с НДЦ наносили крысам накожно в дозе 2 мг/см² соответственно группам: 1) интактный контроль; 2-6) нанесение крема с дальнейшей эвтаназией через 2, 6, 12, 24 и 48 часов; 7-11) нанесение крема с дальнейшим облучением кожи ультрафиолетом (УФ) и эвтаназией через 2, 6, 12, 24 и 48 часов. После выведения крыс из эксперимента отбирали образцы крови, кожи с участка нанесения крема, печень, почки, селезенку. Концентрацию церия определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. В крови и внутренних органах крыс церия не обнаружено, даже после облучения УФ. Отмечено накопление НДЦ в коже без изменения концентрации в течение 24 часов. При сравнении групп с УФ-облучением и без не выявлено различий изучаемого показателя на протяжении 24 часов, что указывает на отсутствие влияния УФ на абсорбцию НДЦ.

Заключение. При однократном накожном нанесении крысам крема с НДЦ в дозе 2 мг/см² церий накапливается в коже на протяжении 24 часов с последующим снижением концентрации, не обнаруживается в крови и внутренних органах, что позволяет прогнозировать у НДЦ пролонгированный фотопротекторный эффект с отсутствием резорбтивного действия.

Ключевые слова: наночастицы диоксида церия, фармакокинетика, накожное нанесение, фотодинамическая травма, крысы.

Abstract.

Objectives. To study some parameters of pharmacokinetics of the cream with cerium dioxide nanoparticles (CDN) on single skin application in rats.

Material and methods. CDN were synthesized in LLC «NanoMedTech», the dermal cream with 0,25% CDN was developed in NTC «Institute for Monocrystals» of NAS of Ukraine. The cream with CDN was applied in rats epicutaneously in the dose of 2 mg/cm² according to the groups: 1) intact control; 2-6) application of the cream with subsequent euthanasia after 2, 6, 12, 24, and 48 hours; 7-11) application of the cream with subsequent ultraviolet (UV) exposure and euthanasia after 2, 6, 12, 24, and 48 hours. Blood and application site skin samples, as well as the liver, kidneys, and the spleen, were taken after euthanasia. The cerium concentration was measured by means of inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy method.

Results. No cerium was detected in the blood and internal organs of rats, even after UV exposure. An accumulation of CDN in the skin without concentration changes was observed during 24 hours. There were no changes of the studied parameter value in 24 hours on comparing groups with or without UV exposure, which indicates an absence of UV effect on absorption of CDN.

Conclusions. On single skin application of the cream with CDN in the dose of 2 mg/cm² in rats, cerium is accumulated in the skin during 24 hours with further decrease in concentration, it isn't found in the blood and internal organs, which suggests the presence of a long-term photoprotective effect of CDN without resorptive action.

Key words: cerium dioxide nanoparticles, pharmacokinetics, skin application, photodynamic injury, rats.

На сегодняшний день меланома и немеланомные злокачественные новообразования кожи являются глобальной проблемой медицины в связи со значительным ростом заболеваемости [1]. Одним из основных этиологических факторов развития данных патологий является ультрафиолетовое (УФ) облучение [2].

К факторам риска фотодинамической травмы (солнечного ожога), независимо от времени года, относится посещение солярия, работа на открытом воздухе на возвышенностях, дерматологические заболевания и генетическая предрасположенность к УФ-ожогам, контакт с фотосенсибилизирующими веществами. Вероятность возникновения солнечного ожога обратно пропорциональна степени пигментации кожи [2].

Под действием УФ-облучения кератиноциты высвобождают в межклеточное пространство цитокины и оксид азота NO, которые проникают в дерму и вызывают вазодилатацию и эритему. Через 1 час после инсоляции в эпидермисе начинается апоптоз – появляются так называемые «обожженные» клетки. УФ-облучение также провоцирует в тканях кожи дегрануляцию тучных клеток и выход гистамина. Кроме того наблюдают накопление во внутрикожном пространстве дермы и эпидермиса простагландинов E₂ и F_{2α}, вызывающих боль и гиперемию. УФ активирует металлопротеиназы, разрушающие структурные белки дермы [3, 4].

Канцерогенного влияния УФ-облучения позволяет избежать применение фотопротекторов – средств, способных преимущественно поглощать (органические фильтры), или рассеивать и отражать (неорганические фильтры) УФ-лучи [5]. Преимущество неорганических фильтров заключается в меньшем взаимодействии с УФ, следовательно, менее интенсивном образовании активных форм кислорода [6].

УФ-фильтр нового поколения – наночастицы диоксида церия (НДЦ) – обладает двойным механизмом действия, объединяет фотопротекторную активность (отражение и рассеивание УФ-лучей) с антиоксидантным эффектом (нейтрализация свободных радикалов) [7, 8]. Это обуславливает отсутствие фотокаталитического

действия, следовательно, лучший профиль безопасности НДЦ по сравнению с другими неорганическими фильтрами, такими как диоксид титана и оксид цинка [5]. Безопасность НДЦ в широком диапазоне доз при различных путях введения подтверждена в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [9-11].

Внедрение в медицинскую практику солнцезащитных лекарственных средств с НДЦ в различных лекарственных формах расширит арсенал мер профилактики УФ-поражений, в частности злокачественных новообразований кожи. Разработка таких средств предусматривает проведение комплекса доклинических испытаний, важным этапом которых является изучение фармакокинетики [12].

Известно, что при нарушении целостности кожи, природного барьера, например, под действием УФ-облучения, возможно всасывание наночастиц различной природы с оказанием дальнейшего токсического воздействия на внутренние органы [13, 14], что обуславливает важность изучения фармакокинетики НДЦ при накожном нанесении животным в условиях фотодинамической травмы.

Цель исследования – изучить отдельные параметры фармакокинетики крема с НДЦ, в частности, способность к абсорбции и накоплению в тканях кожи, при однократном накожном нанесении крысам.

Материал и методы

Стандартизированные НДЦ размером 6-15 нм синтезированы в ООО «НаноМедТех», дермальный крем с 0,25% НДЦ разработан в НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины.

Эксперимент проводили на 44 крысах-самцах линии Wistar массой 150-240 г, в возрасте 2,5-3,0 месяца. Животных разделили на 11 групп по 4 особи в каждой: 1) интактный контроль; 2-6) нанесение крема с дальнейшей эвтаназией через 2, 6, 12, 24 и 48 часов; 7-11) нанесение крема с дальнейшим облучением кожи ультрафиолетом (УФ) кварцевой лампой ОКН-011М (Завет, Украина) через 20 минут и эвтаназией через 2, 6, 12,

24 и 48 часов. Диапазон облучения составлял 220-400 нм, продолжительность – 3 минуты.

Исследование проведено с соблюдением положений Директивы Европейского парламента и Совета ЕС 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, Приказа МЗ Украины № 944 от 14.12.2009 г. «Об утверждении Порядка проведения доклинического изучения лекарственных средств и экспертизы материалов доклинического изучения лекарственных средств», Закона Украины № 3447-IV от 21.02.2006 г. «О защите животных от жестокого обращения».

План эксперимента одобрен комиссией по вопросам этики Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, все связанные с гуманным обращением с животными процедуры соблюдены. Крыс выводили из эксперимента под хлороформным наркозом.

Исследование фармакокинетики проведено в соответствии с методическими рекомендациями [12]. Крем с НДЦ наносили на кожу в дозе 2 мг/см² (5 мкг/см² в пересчете на диоксид церия), с предварительным выбриванием шерсти на спине. На протяжении исследования наблюдали за общим состоянием и поведением животных, потреблением корма и воды.

После выведения крыс из эксперимента отбирали образцы крови, кожи с участка нанесения крема, внутренних органов (печень, почки, селезенка). Концентрацию церия определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с

индуктивно-связанной плазмой на спектрометре ICPE-9000 (Shimadzu, Япония).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics v.23 (IBM, США). Проводили однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с post-hoc сравнениями с применением HSD-критерия Тьюки. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На протяжении эксперимента общее состояние, поведение крыс, потребление животными корма и воды в экспериментальных группах не отличались от соответствующих показателей в группе интактного контроля, находились в пределах нормы.

В крови и внутренних органах крыс (печень, почки, селезенка) всех групп церия не обнаружено, что указывает на отсутствие системной абсорбции наночастиц, в том числе после облучения УФ.

В коже животных, которых выводили из эксперимента через 2, 6, 12, 24 и 48 часов после нанесения крема, церий обнаружили в концентрации $6,43 \pm 0,53$, $7,81 \pm 0,98$, $6,90 \pm 0,51$, $6,68 \pm 2,13$ и $3,84 \pm 0,34$ мкг/г образца соответственно (рис. 1). Отмечено накопление НДЦ в коже без изменения концентрации в течение 24 часов, тогда как через 48 часов наблюдалось снижение показателя на 42,5% по сравнению с предыдущим измерением.

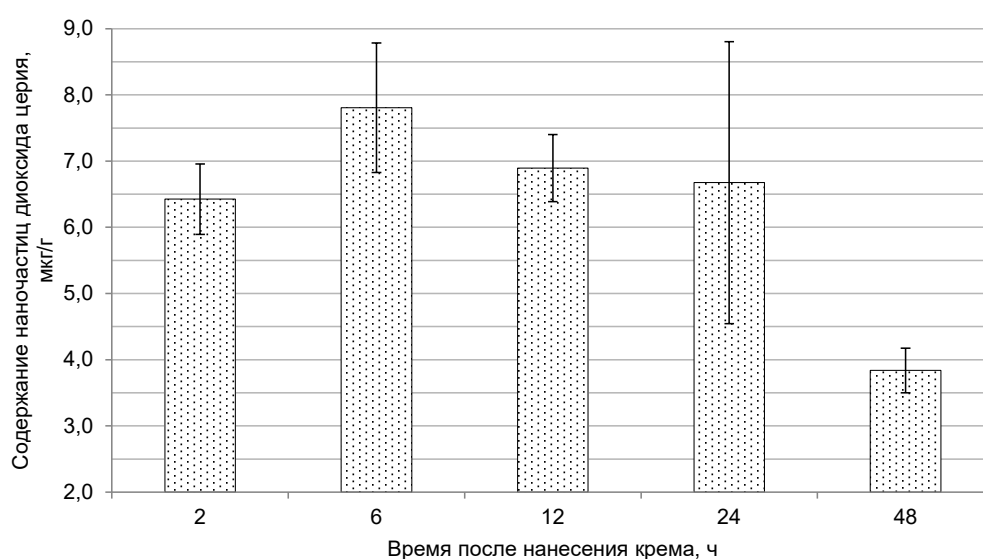


Рисунок 1 – Содержание наночастиц диоксида церия в коже крыс после однократного кожного нанесения крема ($n = 4$; $M \pm m$).

Средняя масса образца кожи площадью 1 см², рассчитанная в условиях эксперимента, составила 0,55±0,04 г, следовательно, масса нанесенных наночастиц соответствовала 9,09 мкг НДЦ/г образца. Максимальное содержание диоксида церия в коже, наблюдаемое через 6 часов после начала эксперимента, составляло 85,92% от нанесенной дозы, к 48-у часу снижалось до 42,24%.

В группах облученных УФ животных концентрация церия в коже составляла 5,83±0,29, 6,09±0,78, 5,95±0,45, 5,69±1,85 и 4,81±0,28 мкг/г образца через 2, 6, 12, 24 и 48 часов эксперимента соответственно (рис. 2). На протяжении первых 24 часов показатель не изменялся, а при последнем измерении снизился на 19,2% по сравнению с 12-ым часом. Через 6 часов после начала эксперимента содержание диоксида церия в коже достигало максимума и составляло 67,00% от нанесенной дозы, к 48-у часу снижалось до 52,92%.

При сравнении соответствующих групп животных, облученных и необлученных УФ, не выявлено различий изучаемого показателя на протяжении первых 24 часов эксперимента. Лишь после 48 часов наблюдали более выраженное (на 20,2%) снижение концентрации церия в необлученных (интактных) образцах кожи.

Обсуждение

Наночастицы различной природы при нанесении способны абсорбироваться в

системный кровоток и вызывать нежелательные реакции [13, 14], что обусловило актуальность изучения фармакокинетики крема с НДЦ. В рамках проведенного эксперимента в крови и внутренних органах крыс всех групп церия не обнаружено, что свидетельствует об отсутствии системной абсорбции наночастиц и позволяет предположить отсутствие резорбтивного токсического действия. Это согласовывается с полученными ранее результатами исследований [10-11].

Так, согласно данным проведенного нами ранее исследования острой токсичности крем с НДЦ при нанесении на кожу или внутрижелудочном введении крысам линии Wistar в дозе 5 г/кг не вызывал гибели животных, не имел отрицательного влияния на общее состояние и поведение крыс, динамику изменения массы тела [10].

В эксперименте по изучению субхронической токсичности крема с НДЦ обнаружено, что при повторном кожном нанесении кроликам в течение 90 дней в дозах 0,06, 0,18 и 0,60 г/кг не наблюдали изменений общего состояния и поведения животных, потребления корма и воды, динамики изменения массы тела, значений гематологических (содержание гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, лейкограмма) и биохимических (содержание общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, мочевины, калия, натрия и хлоридов, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ)) показателей крови [11].

Облучение УФ может нарушить барьер-

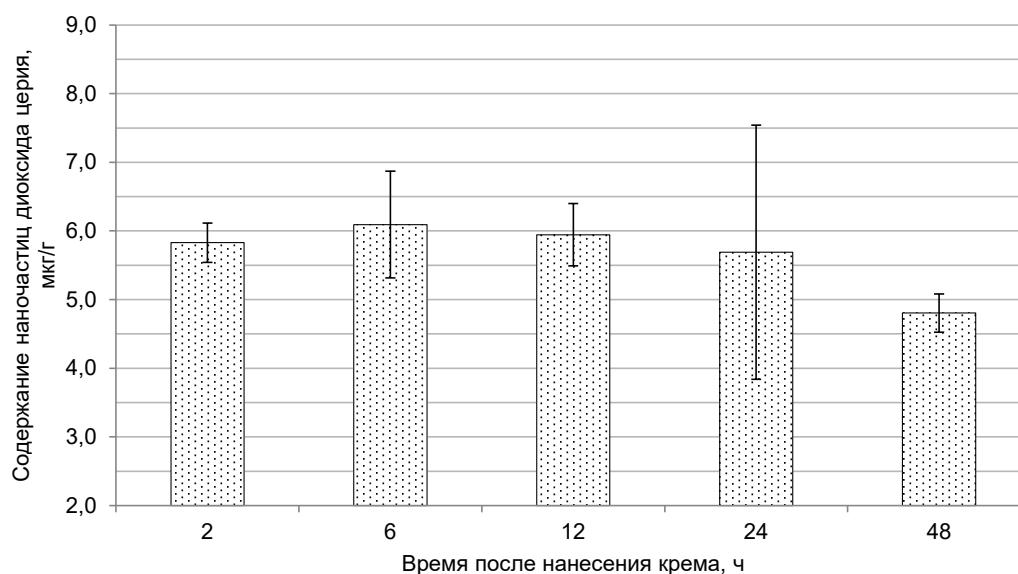


Рисунок 2 – Содержание наночастиц диоксида церия в коже крыс после однократного кожного нанесения крема с дальнейшим облучением кожи ультрафиолетом (n = 4; M±m).

ную функцию кожных покровов и усилить всасывание наночастиц. Так, В. Gulson et al. регистрировали цинк в крови и моче добровольцев, применявших мягкую лекарственную форму с наночастицами оксида цинка в условиях умеренного УФ-облучения [15]. В нашем исследовании наночастицы не обнаруживались в крови после воздействия УФ (облучение в диапазоне 220–400 нм на протяжении 3 минут), что указывает на приемлемый профиль безопасности при повышенной инсоляции – в условиях, соответствующих применению солнцезащитных кремов.

Накопление НДЦ в коже без изменения концентрации в течение 24 часов указывает на возможность непрерывной защиты от УФ-облучения на протяжении этого времени.

Результаты эксперимента показали отсутствие влияния фотодинамической травмы на фармакокинетику крема с НДЦ на протяжении первых 24 часов эксперимента. После 48 часов наблюдали более выраженное снижение концентрации церия в необлученных (интактных) образцах кожи, что может свидетельствовать о более интенсивном всасывании наночастиц в кожные покровы и их замедленной элиминации при УФ-облучении. Данный факт, учитывая отсутствие системной абсорбции НДЦ, указывает на потенциально более длительную фотопротекцию в условиях повышенной инсоляции.

Таким образом, полученные результаты указывают на целесообразность продолжения доклинических испытаний крема с НДЦ как инновационного, эффективного и безопасного фотопротектора.

Заключение

При однократном нанесении на кожу крысам крема с НДЦ в дозе 2 мг/см² церий не всасывается в системный кровоток, не накапливается в печени, почках и селезенке, что указывает на отсутствие системного, резорбтивного действия.

После кожного нанесения крема церий накапливается в коже на протяжении 24 часов с дальнейшим постепенным снижением концентрации (на 42,5% на 48-ой час эксперимента), что обеспечивает длительную защиту от УФ-облучения.

Фотодинамическая травма не влияет на абсорбцию церия, замедляет его элиминацию из кожных покровов (на 20,2% на 48-ой час эксперимента), что указывает на продление фотопротекторного эффекта крема с НДЦ в условиях повышенной инсоляции.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу продолжения доклинических испытаний крема с НДЦ как инновационного, эффективного и безопасного фотопротектора.

Авторы выражают благодарность сотрудникам ООО «НаноМедТех» за синтез наночастиц диоксида церия, сотрудникам НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины – за разработку крема с наночастицами диоксида церия, рецензентам – за работу над рукописью статьи.

Литература

1. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches / Z. Apalla [et al.] // *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. – 2017 Jan. – Vol. 7, suppl. 1. – P. 5–19.
2. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update / M. C. Martens [et al.] // *Anticancer Res.* – 2018 Feb. – Vol. 38, N 2. – P. 1153–1158.
3. Non melanoma skin cancer pathogenesis overview / D. Didona [et al.] // *Biomedicines*. – 2018 Jan. – Vol. 6, N 1. – P. E6.
4. Natural antioxidants: multiple mechanisms to protect skin from solar radiation / S. Dunaway [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2018 Apr. – Vol. 9. – P. 392.
5. Stiefel, C. Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects / C. Stiefel, W. Schwack // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2015 Feb. – Vol. 37, N 1. – P. 2–30.
6. Particulate products: tailoring properties for optimal performance / ed. H. G. Merkus, G. M. H. Meesters. – Switzerland : Springer International Publishing, 2014. – 469 p.
7. Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия / А. Б. Щербаков [и др.]. – Томск : ИД ТГУ, 2016. – 476 с.
8. Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis / F. Caputo [et al.] // *Nanoscale*. – 2015 Oct. – Vol. 7, N 38. – P. 15643–15656.
9. Recent advances (2010–2015) in studies of cerium oxide nanoparticles' health effects / Y. Li [et al.] // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2016 Jun. – Vol. 44. – P. 25–29.
10. Дослідження гострої токсичності крему з наночастинами діоксиду церію / В. С. Єфанов [та ін.] // Тези доповідей V національного з'їзду фармакологів України, м. Запоріжжя, 18–20 жовтня 2017 р. – Запоріжжя, 2017. – С. 43.
11. Pokotylo, O. A. The study of subchronic toxicity of the cream with cerium dioxide nanoparticles / O. A. Pokotylo, N. S. Nikitina // *Topical Issues of New Drugs Development : abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students*, м. Харків, 18–20 квіт. 2018 р. – Харків : Вид-во НФаУ, 2018. – С. 335–336.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. /

- під ред. О. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2001. – 528 с.
13. A review of critical factors for assessing the dermal absorption of metal oxide nanoparticles from sunscreens applied to humans, and a research strategy to address current deficiencies / B. Gulson [et al.] // Arch. Toxicol. – 2015 Nov. – Vol. 89, N 11. – P. 1909–1930.
 14. Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety

- profile evaluation / F. Larese Filon [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2015 Jul. – Vol. 72, N 2. – P. 310–322.
15. Comparison of dermal absorption of zinc from different sunscreen formulations and differing UV exposure based on stable isotope tracing / B. Gulson [et al.] // Sci. Total Environ. – 2012 Mar. – Vol. 420. – P. 313–318.

Поступила 19.11.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Jan;7(Suppl 1):5-19. doi: 10.1007/s13555-016-0165-y
2. Martens MC, Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update. *Anticancer Res*. 2018 Feb;38(2):1153-1158. doi: 10.21873/anticancer.12334
3. Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non melanoma skin cancer pathogenesis overview. *Biomedicines*. 2018 Jan;6(1). pii: E6. doi: 10.3390/biomedicines6010006
4. Dunaway S, Odin R, Zhou L, Ji L, Zhang Y, Kadekaro AL. Natural antioxidants: multiple mechanisms to protect skin from solar radiation. *Front Pharmacol*. 2018 Apr;9:392. doi: 10.3389/fphar.2018.00392
5. Stiefel C, Schwack W. Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspect. *Int J Cosmet Sci*. 2015 Feb;37(1):2-30. doi: 10.1111/ics.12165
6. Merkus HG, Meesters GMH, ed. Particulate products: tailoring properties for optimal performance. Switzerland: Springer International Publishing; 2014. 469 p.
7. Shcherbakov AB, Ivanova OS, Spivak NYa, Kozik VV, Ivanov VK. Synthesis and biomedical applications of nanodisperse cerium dioxide. Tomsk, RF: ID TGU; 2016. 476 p. (In Russ.)
8. Caputo F, De Nicola M, Sienkiewicz A, Giovanetti A, Bejarano I, Licoccia S, et al. Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis. *Nanoscale*. 2015 Oct;7(38):15643-56. doi: 10.1039/c5nr03767k
9. Li Y, Li P, Yu H, Bian Y. Recent advances (2010–2015) in studies of cerium oxide nanoparticles' health effects. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016 Jun;44:25-9. doi: 10.1016/j.etap.2016.04.004
10. Efanov VS, Zaychenko GV, Nikitina NS, Pokotilo OA. Study of acute toxicity of the cream with nanoparticles of cerium dioxide. V: Tezi dopovidei V natsional'nogo z'izdu farmakologiv Ukraïni, m Zaporizhzhia, 18–20 zhovtnia 2017 r. Zaporizhzhia, Ukraine; 2017. P. 43. (In Ukr.)
11. Pokotylo OA, Nikitina NS. The study of subchronic toxicity of the cream with cerium dioxide nanoparticles. B: Topical Issues of New Drugs Development: abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, m Kharkiv, 18–20 kvit 2018 r. Kharkiv, Ukraine: Vid-vo NFaU; 2018. P. 335-6.
12. Stefanov OV, red. Preclinical drug trials: metod rek. Kiïv, Ukraina: Avitsena; 2001. 528 p. (In Ukr.)
13. Gulson B, McCall MJ, Bowman DM, Pinheiro T. A review of critical factors for assessing the dermal absorption of metal oxide nanoparticles from sunscreens applied to humans, and a research strategy to address current deficiencies. *Arch Toxicol*. 2015 Nov;89(11):1909-30. doi: 10.1007/s00204-015-1564-z
14. Larese Filon F, Mauro M, Adami G, Bovenzi M, Crosera M. Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Jul;72(2):310-22. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.05.005
15. Gulson B, Wong H, Korsch M, Gomez L, Casey P, McCall M, et al. Comparison of dermal absorption of zinc from different sunscreen formulations and differing UV exposure based on stable isotope tracing. *Sci Total Environ*. 2012 Mar;420:313-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.12.046

Submitted 19.11.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Зайченко А.В. – д.м.н., профессор, заведуюча кафедрою фармакології Національного медичного університету імені А.А. Богомольця.

Покотило О.А. – аспірант кафедри фармакології Національного медичного університету імені А.А. Богомольця.

Information about authors:

Zaychenko G.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pharmacology, Bogomolets National Medical University;

Pokotylo O.A. – postgraduate of the Chair of Pharmacology, Bogomolets National Medical University.

Адрес для корреспонденции: Украина, 03057, г. Киев, пр-т Победы, 34, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольця, кафедра фармакологии. E-mail: oksana.pokotulo@gmail.com – Покотило Оксана Анатольевна.

Correspondence address: Ukraine, 03057, Kiev, 34 Pobedy ave., Bogomolets National Medical University, Chair of Pharmacology. E-mail: oksana.pokotulo@gmail.com – Oksana A. Pokotylo.

КОРРЕКЦИЯ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДЕПУЛЬПИРОВАННЫХ ЗУБОВ

НОВАК Н.В.¹, БАЙТУС Н.А.²

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

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 65-71.

CORRECTION OF OPTIC PROPERTIES OF DEVITALIZED TEETH

NOVAK N.V.¹, BAITUS N.A.²

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

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

Vestnik VGMU. 2019;18(1):65-71.

Резюме.

Профессиональное отбеливание депульпированных зубов рассматривается как один из методов лечения при стойких дисколоритах. При оценке вида дисколорита и его тяжести следует иметь представление о цвете зубов в норме и при воздействии ряда экзогенных и эндогенных факторов, так как выяснение характера окраски зуба и причины ее возникновения имеет важное значение для выбора методики последующего лечения.

Целью исследования было оценить эффективность внутрикоронкового отбеливания и восстановления флуоресцентных свойств депульпированных зубов в зависимости от вида используемого силера при эндодонтическом лечении, причины депульпирования и его давности.

Материал и методы. Для изучения эффективности внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов провели отбеливание 194 зубов 190 пациентам, обратившимся в Клинику ВГМУ и на кафедру терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» в период 2014-2019 гг. с жалобами на изменение в цвете зубов после эндодонтического лечения.

Результаты. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что эффект отбеливания с восстановлением цвета и флуоресцентных свойств до исходных характеристик витального зуба был достигнут у 72 зубов из 194 (37,11%). У 122 зубов (62,89%) необходимого отбеливания и восстановления флуоресценции не произошло. Из них частично отбелилось 68 зубов (35,05%), не отбелилось 54 зуба (27,84%).

Закключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что при проведении внутрикоронкового отбеливания измененных в цвете ранее эндодонтически леченных зубов для достижения хорошего результата отбеливания необходимо учитывать вид корневого силера, которым obturирован корневой канал, и давность депульпирования зуба.

Ключевые слова: отбеливание, цвет, флуоресценция, оптические свойства, депульпированный зуб.

Abstract.

Professional whitening of devitalized teeth is considered as one of the treatment methods for persistent discoloritis. When assessing the type of discoloritis and its severity, one should have an idea about the color of teeth in normal conditions and under the influence of a number of exogenous and endogenous factors, since finding out the nature of tooth color and the cause of its occurrence is important for choosing the method of subsequent treatment.

Objectives. To evaluate the effectiveness of intracrown whitening and restoration of the fluorescent properties of devitalized teeth, depending on the type of the sealer used for endodontic treatment, the cause of depulping and its remoteness.

Material and methods. To study the effectiveness of intracoronary whitening of devitalized teeth, 194 teeth were whitened in 190 patients who applied to the VSMU Clinic and the Chair of Restorative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining of VSMU in the period 2014-2019 with complaints of a change in the color of teeth after endodontic treatment.

Results. The analysis of the data obtained shows that the whitening effect with the restoration of color and fluorescent

properties to the original characteristics of the vital tooth was achieved in 72 teeth out of 194 (37,11%). In 122 teeth (62,89%) the necessary whitening and fluorescence recovery did not occur. Of these, 68 teeth (35,05%) were partially whitened, 54 teeth (27,84%) were not whitened.

Conclusions. The data obtained indicate that on intracrown whitening of previously endodontically treated teeth with changed color, in order to achieve a good whitening result, it is necessary to take into account the type of root sealer with which the root canal is obturated and the remoteness of tooth depulcation.

Key words: whitening, color, fluorescence, optical properties, devitalized tooth.

Изменение в цвете депульпированного зуба – весьма распространенное и многофакторное по этиологии явление, являющееся частой причиной обращения к стоматологу, особенно если потемневший зуб находится в линии улыбки [1-3]. Цвет зубов в свою очередь, наряду с их формой и оптическими свойствами, является важнейшим эстетическим критерием современного человека. Естественный цвет, прозрачность и блеск зубов в зоне улыбки являются важными компонентами стоматологического здоровья, эстетического и психологического равновесия и социального комфорта современного человека [4]. Одним из способов исправления цвета таких зубов является внутрикоронковое отбеливание [5-7]. Но многие стоматологи часто отказываются от данного способа лечения в пользу изготовления винира или металлокерамической коронки, так как часто считают данную методику непредсказуемой и опасной [8-11].

Профессиональное отбеливание депульпированных зубов рассматривается как один из методов лечения при стойких дисколоритах. При оценке вида дисколорита и его тяжести следует иметь представление о цвете зубов в норме и при воздействии ряда экзогенных и эндогенных факторов, так как выяснение характера окраски зуба и причины ее возникновения имеет важное значение для выбора методики последующего лечения.

Цель исследования – оценить эффективность внутрикоронкового отбеливания и восстановления флуоресцентных свойств депульпированных зубов в зависимости от вида используемого силера при эндодонтическом лечении, причины депульпирования и его давности.

Материал и методы

Для изучения эффективности внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов проводили отбеливание 194 зубов 190 пациентам, обратившимся в Клинику ВГМУ и на ка-

федру терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» в период 2014-2019 гг. с жалобами на изменение в цвете зубов после эндодонтического лечения. Средний возраст пациентов составил $34,6 \pm 8,2$ года. Для оценки причин изменения цвета зубов и результатов лечения использовали разработанную карту отбеливания стоматологического пациента, согласно которой, получали информацию о причине и давности депульпирования зуба, виде корневого силера и устьевой пломбы, количестве проведенных процедур отбеливания и полученном результате, а также исходном цвете депульпированного зуба и конечном цвете после проведенного отбеливания. Для определения зависимости в сравниваемых группах применяли точный тест Фишера. Корреляцию по полу и возрасту не проводили. Результаты считали статистически значимыми при $\alpha=0,05$. Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 6.0 [12].

Перед началом отбеливания оценивали возможность проведения данной процедуры, отсутствие противопоказаний. Проводили рентгенографическое исследование депульпированного зуба, оценивали качество obturации корневого канала, отсутствие периапикальных изменений и признаков резорбции корня и шейки зуба. Перед процедурой внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов накладывали устьевые пломбы для изоляции отбеливающего агента от корневого канала и тканей периодонта. Доступ в корневой канал после проведенных нами лабораторных исследований по изучению микропроточиваемости материалов для изготовления устьевых изолирующих прокладок закрывали самоадгезивным самопротравливающим композитным цементом толщиной 1,0-2,0 мм для защиты тканей зуба в пришеечной области и тканей периодонта от проникновения отбеливающего агента. После изготовления изолирующей устьевой пломбы и отверждения материала в коронковую часть зуба с помощью специальной насадки помещали отбеливающий гель, содержащий 35%

раствор перекиси водорода, и оставляли расстояние 1,0-1,5 мм для размещения временной пломбы. В качестве временной пломбы, удерживающей отбеливающее средство в полости зуба, и во избежание просачивания отбеливающего агента в ротовую полость, по полученным нами ранее данным о микропроницаемости материалов для изготовления временных пломб из различных стоматологических материалов, использовали стеклоиономерный цемент. Чтобы предупредить разрушение временной реставрации и, как следствие, выход отбеливающего агента в ротовую полость, проверяли окклюзионные контакты. Через 3-5 суток временную пломбу удаляли, отбеливающий гель извлекали. Если необходимый цвет не был достигнут, проводили повторное отбеливание депульпированного зуба по вышеописанной методике. После достижения желаемого результата отбеливание прекращали, полость зуба закрывали временным безэвгенольным пломбировочным материалом сроком на 8-10 суток для окончательного устранения остаточного воздействия отбеливающего средства. Далее изготавливали реставрацию из фотокомпозиционного материала.

Результаты

Достигнуть путем отбеливания восстановления флуоресцентных свойств до исходных характеристик витального зуба удалось у 72 зубов из 194 (37,11%). У 122 зубов (62,89%) после отбеливания полного восстановления флуоресцентного свечения получить не удалось.

Контрольный осмотр через 1 год показал, что полученный после отбеливания цвет и флуоресцентные свойства были сохранены у 58 зубов (80,56%) из 72 (100,00%). У 14 из ранее отбеленных зубов (19,44%) появилась внутренняя пигментация в пришеечной области.

Обследование через 2 года показало, что еще у 11 депульпированных зубов (15,28%), которым ранее проводилось отбеливание, увеличилась насыщенность цвета, присущая депульпированному зубу в пришеечной и средней трети коронки зуба. Таким образом, по истечении 2 лет восстановленный цвет и оптические свойства сохранились у 47 зубов (65,27%).

Определение цвета через 3 года показало, что 7 депульпированных зубов (9,72%) потемнели, у них частично проявился первоначальный пигментированный оттенок и нарушились флу-

оресцентные свойства в сторону изменения оттенка и интенсивности свечения. Таким образом, через 3 года наблюдения из 72 ранее отбеленных зубов с отличным результатом цветовой реставрации, сохранность цвета и флуоресцентных свойств наблюдалась только у 40 зубов (55,57%).

При проведении отбеливания депульпированных зубов был также проведен анализ эффективности отбеливания в зависимости от вида силера, который использовался для obturации корневого канала зуба. Для этого был проведен ретроспективный анализ стоматологических амбулаторных карт на предмет использованных при депульпировании зубов корневых силеров. Установлено, что при пломбировании корневых каналов применяли три вида силеров: на основе эвгенола, эпоксидной смолы и резорцинформалиновую пасту. Данные по результатам отбеливания и восстановления флуоресцентных свойств 194 зубов в зависимости от вида корневого силера представлены в таблице 1.

При статистическом анализе полученных данных с использованием точного теста Фишера ($p=3,05 \times 10^{-9}$) обнаружены значимые различия в частотах между группами.

При оценке кратности процедур отбеливания до восстановления цвета и флуоресцентных свойств в зависимости от используемых силеров выявлено, что у депульпированных зубов, корневые каналы которых запломбированы эвгенолсодержащим материалом, у 13 зубов (13,98%) из 93 (100%), состоящих в группе, достаточно было 1-ой процедуры отбеливания, у 25 зубов (26,88%) – 2-х процедур отбеливания, у 17 зубов (18,28%) – 3-х процедур отбеливания чтобы достигнуть приемлемого цвета зуба и флуоресцентных свойств. У 38 зубов (40,86%) отбеливания до необходимого уровня цвета и флуоресценции не произошло ($\chi^2=12,492$, $df=1$, $p=4,086 \times 10^{-5}$).

При оценке кратности процедур отбеливания у депульпированных зубов, корневые каналы которых запломбированы материалом на основе эпоксидной смолы, 13 зубам (17,81%) из 73 (100%), состоящим в группе, достаточно было 1-ой процедуры отбеливания, 14 зубам (19,18%) – 2-х процедур отбеливания, 10 зубам (13,69%) – 3-х процедур отбеливания, чтобы достигнуть необходимых цветовых характеристик зуба и флуоресцентных свойств. При отбеливании 36 зубов (49,32%) искомым характеристикам не удалось достигнуть ($\chi^2=0,15473$, $df=1$, $p=6,941 \times 10^{-1}$).

Анализ результатов отбеливания депульпи-

Таблица 1 – Результаты оценки эффективности отбеливания и восстановления флуоресцентных свойств в зависимости от корневого силера

Силер	Количество процедур отбеливания			
	Одна (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)	Две (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)	Три (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)	Отбеливание не эффективно (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)
Эвгенолсодержащий материал	13 ([2.71, 9.341])	25 ([7.126, 16.045])	17 ([4.257, 11.838])	38 ([16.868, 28.543])
Силер на основе эпоксидной смолы	13 ([2.71, 9.341])	14 ([2.71, 9.341])	10 ([1.618, 7.4])	36 ([15.951, 27.438])
Резорцинформалиновая паста	0 ([0, 2.337])	0 ([0, 2.337])	0 ([0, 2.337])	28 ([14.586, 25.77])
Всего:	26 ([6.706, 15.454])	39 ([11.45, 21.83])	27 ([7.126, 16.045])	102 ([55.895, 69.377])

Примечание: * ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2 – Зависимость количества процедур отбеливания от причины депульпирования зуба

Причина депульпирования	Количество процедур отбеливания			
	Одна (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)	Две (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)	Три (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)	Отбеливание не эффективно (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)
Травма	3 ([0.317, 4.657])	12 ([3.472, 10.6])	9 ([2.338, 8.702])	16 ([5.059, 13.057])
Осложненный кариес	17 ([5.466, 13.662])	24 ([6.29, 14.859])	27 ([3.472, 10.6])	79 ([44.045, 57.977])
Неуточненная этиология	0 ([0, 2.337])	0 ([0, 2.337])	0 ([0, 2.337])	7 ([1.618, 7.4])
Всего:	20 ([6.706, 15.454])	36 ([11.45, 21.83])	36 ([7.126, 16.045])	102 ([55.895, 69.377])

рованных зубов, в которых obturation корневых каналов была проведена резорцинформалиновой пастой показал, что значимого изменения розового оттенка цвета и флуоресцентных свойств не удалось достигнуть ни у одного из 28 исследуемых зубов (100%) ($\chi^2=25,947$, $df=1$, $p=3,51 \times 10^{-7}$).

Сведения из амбулаторных карт позволили также проанализировать эффективность проведенного нами отбеливания в зависимости от причины, приведшей к депульпированию и вызвавшей изменение цвета зуба. Данные зависимости эффективности отбеливания и причины депульпирования зубов приведены в таблице 2.

После статистической обработки информации с использованием точного теста Фишера ($p=6,231 \times 10^{-5}$) обнаружены значимые различия в частотах между группами.

Полученные данные о результатах отбеливания в зависимости от причин депульпирования показали, что при дисколорите депульпированного зуба после травмы для 3 зубов (7,50%) из 40 достаточно было 1-ой процедуры отбеливания, для 12 зубов (30,00%) – 2-х процедур отбеливания, для 9 зубов (22,50%) – 3-х процедур отбеливания, чтобы достигнуть исходного цвета витального зуба и восстановления флуоресцентных способностей. У 16 депульпированных зубов (40,00%) из 40 (100%) восстановления исходных параметров не удалось достигнуть ($\chi^2=10,107$, $df=1$, $p\text{-value}=1,477 \times 10^{-4}$).

При изменении цвета депульпированного зуба после эндодонтического лечения, возникшего в результате осложненного кариеса, для 17 зубов (11,56%) из 147 (100%) достаточно

было 1-ой процедуры отбеливания, для 24 зубов (16,33%) – 2-х процедур отбеливания, для 27 зубов (18,37%) – 3-х процедур отбеливания, чтобы достигнуть исходного цвета витального зуба и восстановления флуоресцентных свойств. У 79 зубов (53,74%) из 147 (100%) отбеливания не произошло ($\chi^2=4,4134$, $df=1$, $p=3,566 \times 10^{-2}$).

При дисколоритах депульпированных зубов после эндодонтического лечения, вызванных неуточненной этиологией, у всех 7 зубов (100%) восстановления цвета и флуоресценции не произошло ($\chi^2=2,7949$, $df=1$, $p=9,457 \times 10^{-2}$).

Таким образом, результаты исследования показали, что наиболее частой причиной депульпирования зуба с последующим возникновением изменений в его цвете являлся осложненный кариес (75,77%), однако эффективность отбеливания таких эндодонтически леченных зубов составляла всего 46,26%. Распространенность дисколоритов, возникших в результате травмы, составила 20,62%, положительный результат отбеливания таких зубов получен в 60%.

Данные о результатах эффективности отбеливания и восстановления флуоресцентных свойств в зависимости от давности депульпирования представлены в таблице 3.

При статистическом анализе полученных данных с использованием точного теста Фишера ($p=4,82 \times 10^{-12}$) обнаружены значимые различия в частотах между группами.

Анализ результатов отбеливания в зависимости от времени, прошедшего с момента депульпирования, показал, что при дисколорите эндодонтически леченных зубов с давностью депульпирования до трех лет для 17 зубов (27,42%)

из 62 (100%) достаточно было 1 процедуры отбеливания, чтобы достигнуть нужного цвета и оптических свойств. Для 21 зуба (33,87%) необходимо было повторное внесение отбеливающего средства, а у 13 зубов (20,97%) восстановление цвета и флуоресцентных свойств произошло после третьей процедуры отбеливания. У 11 зубов (17,74%) из 62 (100%) искомым цветовым параметром не удалось достигнуть ($\chi^2=31,068$, $df=1$, $p=2,492 \times 10^{-8}$).

При дисколорите депульпированных зубов с давностью депульпирования от 3 до 5 лет для 10 зубов (17,54%) из 57 (100%) хватило 1-ой процедуры отбеливания, для 13 зубов (22,81%) – 2-х процедур отбеливания, для 15 зубов (26,32%) – 3-х процедур отбеливания, чтобы достигнуть первоначального цвета и флуоресцентных способностей витального зуба. У 19 зубов (33,33%) из 57 (100%) восстановления исходных цветовых и оптических параметров не произошло ($\chi^2=0,35477$, $df=1$, $p=5,514 \times 10^{-1}$).

Дисколориты депульпированных зубов с давностью эндодонтического лечения более 5 лет для 10 зубов (13,33%) из 75 (100%) устранялись после однократного внесения отбеливающего геля, для 11 зубов (14,67%) – после 2-ой процедурой отбеливания, для 18 зубов (24,00%) – только после 3-ей процедуры отбеливания. У 36 зубов (48,00%) восстановления исходного цвета и флуоресценции не удалось достигнуть ($\chi^2=37,505$, $df=1$, $p=9,116 \times 10^{-10}$).

Анализ сведений показал, что результативность внутрикоронкового отбеливания напрямую зависит от давности депульпирования. Если результативность отбеливания дисколоритов де-

Таблица 3 – Зависимость количества процедур отбеливания зубов от сроков депульпирования

Сроки депульпирования	Количество процедур отбеливания			
	Одна (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)	Две (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)	Три (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)	Отбеливание не эффективно (кол-во зубов) (95%-ный ДИ)
От 1 года до 3 лет	17 ([5,466; 13,662])	21 ([7,126; 16,045])	13 ([0,317; 4,657])	11 ([7,126; 16,045])
От 3 до 5 лет	10 ([0,317; 4,657])	13 ([1,973; 8,056])	15 ([4,257; 11,838])	19 ([13,682; 24,652])
Более 5 лет	10 ([0; 2,337])	11 ([0,04; 3,924])	18 ([0,618; 5,367])	36 ([27,233; 40,418])
Всего	37 ([6,706; 15,454])	45 ([11,45; 21,83])	46 ([7,126; 16,045])	66 ([55,895; 69,377])

пульпированных зубов в первые три года составила 82,26%, от трех до 5 лет – 66,67%, то при давности депульпирования более 5 лет процент результативности снизился до 52,00%.

Обсуждение

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что эффект отбеливания с восстановлением цвета и флуоресцентных свойств до исходных характеристик витального зуба был достигнут у 72 зубов из 194 (37,11%). У 122 зубов (62,89%) необходимого отбеливания и восстановления флуоресценции не произошло. Из них частично отбелилось 68 зубов (35,05%), не отбелилось 54 зуба (27,84%). В зубах, корневые каналы которых были obturированы материалами на основе эвгенола, цветовые и флуоресцентные параметры восстановлены в 59% случаев. В депульпированных зубах, где obturация корневых каналов проводилась материалом на основе эпоксидной смолы, результативность отбеливания составила около 50%. При obturации корневых каналов депульпированных зубов силером на основе резорцин-формалина в процессе отбеливания восстановления цвета и флуоресценции не произошло ни в одном из случаев. При этом имела значение давность депульпирования. При устранении изменений в цвете зубов в первые 3 года после эндодонтического лечения неудовлетворительный результат наблюдали в 17,74% случаев, при давности депульпирования от трех до пяти лет процент неудач составил 33,33%, а при давности депульпирования более пяти лет восстановления исходного цвета и флуоресценции не зафиксировано в 48,00% случаев.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при проведении внутрикоронкового отбеливания измененных в цвете ранее эндодонтически леченных зубов для достижения хорошего результата отбеливания необходимо учитывать

вид корневого силлера, которым obturирован корневой канал, и давность депульпирования зуба.

Литература

1. Распространенность осложнений кариеса зубов / А. Ж. Петрикас [и др.] // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 19–20.
2. Байтус, Н. А. Распространенность эндодонтического лечения передней группы зубов / Н. А. Байтус // Стоматолог. – 2015. – № 3. – С. 55–60.
3. Новак, Н. В. Частота встречаемости оттенков депульпированных зубов с применением дополнительных эталонов к шкале VITA / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 92–98.
4. Новак, Н. В. Влияние отбеливания на оптические свойства депульпированного зуба / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // ВГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. рец. науч. работ. – Минск, 2017. – Вып. 7. – С. 16–20.
5. Ajwani, P. Smile Enhancement with Professional Tooth Whitening System / P. Ajwani, N. Saini, P. Bansal // Heal Talk. – 2010 Nov-Dec. – Vol. 3, N 2. – С. 45–46.
6. Мирная, Е. А. Отбеливание как неинвазивный способ улучшения эстетики при изменении цвета зубов / Е. А. Мирная // Современ. стоматология. – 2017. – № 3. – С. 50–56.
7. Kwon, S. R. Tooth whitening: how does it work / S. R. Kwon // Tooth Whitening: An Evidence-Based Perspective / ed. J. Perdigão. – Switzerland : Springer International Publishing, 2016. – P. 21–33.
8. Артемова, А. В. Опыт лечения стойких дисколоритов депульпированных зубов на базе кафедры стоматологии терапевтической СГМУ им. В. И. Разумовского / А. В. Артёмов, Е. Н. Полосухина // Бюл. мед. Интернет-конф. – 2015. – Т. 5, № 10. – С. 1203.
9. Чернявский, Ю. П. Современные подходы к устранению малых дефектов зубного ряда / Ю. П. Чернявский, В. П. Кавецкий // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 145–148.
10. Байтус, Н. А. Цветонейтрализующая техника при лечении девитальных зубов / Н. А. Байтус // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 124–129.
11. Чернявский, Ю. П. Клинические особенности использования опорных зубов при изготовлении адгезивных конструкций / Ю. П. Чернявский, В. П. Кавецкий // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 116–120.
12. Agresti, A. Approximate is better than «exact» for interval estimation of binomial proportions / A. Agresti, B. A. Coull // American Statistician. – 1998 May. – Vol. 52, N 2. – P. 119–126.

Поступила 11.10.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Petrikas AZh, Zakharova EL, Ol'khovskaya EB, Chestnykh EV. Prevalence of dental caries complications. Stomatologiya. 2014;93(1):19-20. (In Russ.)
2. Baytus NA. Prevalence of endodontic treatment of anterior

teeth. Stomatolog. 2015;(3):55-60. (In Russ.)

3. Novak NV, Baytus NA. Frequency of occurrence of shades of depulped teeth with application of additional standards to the VITA scale. Vestn VGMU. 2017;16(6):92-8. (In Russ.)
4. Novak NV, Baytus NA. Effect of whitening on the optical properties of the depulped tooth. V: BGMU v avangarde

- meditsinskoi nauki i praktiki: sb rets nauch rabot. Minsk, RB; 2017. Vyp 7. P. 16-20. (In Russ.)
5. Ajwani P, Saini N, Bansal P. Smile Enhancement with Professional Tooth Whitening System. *Heal Talk*. 2010 Nov-Dec;3(2):45-6.
 6. Mirnaya EA. Whitening as a non-invasive way to improve the aesthetics of teeth with discoloration. *Sovremen Stomatologiya*. 2017;(3):50-6. (In Russ.)
 7. Kwon SR. Tooth whitening: how does it work. In: Perdigão J, ed. *Tooth Whitening: An Evidence-Based Perspective*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. P. 21-33.
 8. Artemova AV, Polosukhina EN. Experience of treatment of persistent dyscolorites of depulped teeth on the basis of the Department of Dentistry of therapeutic SSMU named after VI Razumovsky. *Biul Med Internet-konf*. 2015;5(10):1203. (In Russ.)
 9. Chernyavskiy YuP, Kavetskiy VP. Modern approaches to the elimination of small defects of the dental row. *Vestn VGMU*. 2011;10(1):145-8. (In Russ.)
 10. Baytus NA. Colour-neutralizing technique for the treatment of devital teeth. *Vestn VGMU*. 2014;13(5):124-9. (In Russ.)
 11. Chernyavskiy YuP, Kavetskiy VP. Clinical features of the use of supporting teeth in the manufacture of adhesive structures. *Vestn VGMU*. 2015;14(1):116-20. (In Russ.)
 12. Agresti A, Coull BA. Approximate is better than «exact» for interval estimation of binomial proportions. *American Statistician*. 1998 May;52(2):119-26.

Submitted 11.10.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

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

Байтус Н.А. – ассистент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-5815>.

Information about authors:

Novak N.V. – Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Restorative Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Baitus N.A. – lecturer of the Chair of Restorative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-5815>.

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

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

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТА В АНТИСЕПТИЧЕСКОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ

АДАМЕНКО Г.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 72-77.

VALIDATION OF THE METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF CHLORHEXIDINE BIGLUCONATE IN AN ANTISEPTIC MEDICINE

ADAMENKO G.V.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(1):72-77.

Резюме.

Целью работы было адаптировать и валидировать методику количественного определения хлоргексидина биглюконата в антисептическом лекарственном средстве «Витасепт-СКО».

Адаптирована и валидирована методика количественного определения хлоргексидина биглюконата методом абсорбционной спектрофотометрии в антисептическом лекарственном средстве, содержащем спирта этилового 72,0±2,0 об/об % с 5,0±0,5 г/дм³ хлоргексидина биглюконата по показателям специфичности, линейности, сходимости, внутрилабораторной прецизионности, правильности и диапазону определяемых содержаний.

Методика позволяла проводить определение хлоргексидина биглюконата в присутствии других компонентов, входящих в состав средства. Величина аналитического сигнала, получаемого при исследовании плацебо, не превышала по модулю более чем на 2,0% значение аналитического сигнала, соответствующего нижней границе определяемого содержания хлоргексидина биглюконата в лекарственном средстве. Следовательно, методика специфична.

Коэффициент аппроксимации должен быть не менее 0,99 (0,9999). Пересечения с осью Y было не более 2,0% значения аналитического сигнала, соответствующего 100% содержанию хлоргексидина биглюконата (-0,24). Открываемость, рассчитываемая как отношение средней концентрации, определенной по градуировочному графику, и номинальной концентрации, умноженная на 100%, была в пределах 98-102%. Следовательно, методика является линейной.

Относительное стандартное отклонение (RSD) для количественного определения модельных растворов не превышала 2,0%. Следовательно, методика прецизионна.

Была установлена степень соответствия между истинным значением определяемой величины и результатами, полученными по валидируемой методике. Правильность контролируется путем приготовления модельных растворов хлоргексидина биглюконата в предполагаемом диапазоне определяемых содержаний методики. Диапазон определяемых содержаний по разработанной методике составляет 4,5-5,5 мг/см³ хлоргексидина биглюконата.

Ключевые слова: валидация, Витасепт-СКО, хлоргексидина биглюконат.

Abstract.

The aim of this work was to adapt and validate the method for quantitative determination of chlorhexidine bigluconate in the antiseptic medicine «Vitasept-SKO».

The method for quantitative determination of chlorhexidine bigluconate by the absorption spectrophotometry in an antiseptic medicine containing ethanol 72,0±2,0 v/v % with 5,0±0,5 g/dm³ of chlorhexidine bigluconate was adapted and validated in terms of specificity, linearity, convergence, interlaboratory precision, accuracy and range of detectable contents.

The method enabled the determination of chlorhexidine bigluconate in the presence of other components constituting the medicine. The value of the analytical signal obtained while studying placebo did not exceed by more than 2,0% in magnitude the value of the analytical signal corresponding to the lower limit of the measured content of chlorhexidine bigluconate in the drug. Therefore, the method is specific.

The approximation coefficient must be at least 0,99 (0,9999). The intersection with the Y axis was no more than 2,0% of the value of the analytical signal corresponding to the 100% chlorhexidine bigluconate content (-0,24). The openability, calculated as the ratio between the average concentration determined according to the calibration curve and the nominal concentration, multiplied by 100% was within the limits of 98-102%. Hence, the method is linear.

The relative standard deviation (RSD) for the quantitative determination of model solutions did not exceed 2,0%, consequently the method is precise.

The degree of correspondence between the true value of the determined quantity and the results obtained by the validated method was established. The regularity is controlled by means of preparing model solutions of chlorhexidine bigluconate in the expected range of the determined content of the method. The range of the determined content according to the developed method makes up 4,5-5,5 mg/cm³ of chlorhexidine bigluconate.

Key words: validation, Vitasept-SKO, chlorhexidine bigluconate.

В целях расширения производства и освоения новых лекарственных средств актуальны развитие отечественной фармацевтической промышленности с условиями производства, соответствующими международным стандартам «Надлежащей производственной практики» (GMP), и реализация современных и эффективных технологий лечения и профилактики болезней лекарственными средствами отечественного производства, конкурентоспособными с импортируемыми [1-6].

Качество лекарственных средств является составной частью его характеристики. От качества лекарственного средства будет зависеть его безопасность и эффективность. Главным требованием промышленного производства лекарственных средств является соответствие готовой продукции действующим нормативно-правовым актам. При производстве и контроле качества лекарственных средств особое внимание уделяется помещению и оборудованию. Так, в ТКП 428-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Контроль качества» к ним предъявляются следующие требования.

При разработке фармакопейной статьи, фармакопейной статьи предприятия и нормативной документации на лекарственные средства содержание нормативного документа определяется природой и физико-химическими свойствами фармацевтической субстанции, технологией получения, способом применения, принадлежностью к той или иной классификационной группе, дозировкой.

Традиционно анализ всех лекарственных средств проводится по 3 направлениям: установление подлинности, оценка чистоты и опре-

деление содержания действующих веществ. При оценке качества лекарственного средства в определенной лекарственной форме дополнительно включаются испытания по характерным для данной лекарственной формы показателям [1-3].

Производство лекарственных средств организуется таким образом, чтобы обеспечить безопасность, качество и эффективность лекарственных средств и исключить риск для населения, пациентов и персонала. Фармацевтическая система качества при производстве лекарственных средств осуществляется на всех стадиях производственного процесса. Это обеспечивается путём разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного усовершенствования системы, позволяющей постоянно производить и реализовывать продукцию с соответствующими показателями. Операции технологического процесса должны осуществляться по чётко установленным процедурам [1-3]. Мероприятия должны подтверждать соблюдение требований GMP. Существенные изменения производственного процесса, включая любое изменение оборудования и материалов, которое может повлиять на изменение качества продукта или воспроизводимость процесса, должны пройти процесс валидации [6]. Целью валидации является – установление пригодности метода для оценки качества конкретного процесса, метода или методики. Валидации подлежат все методы контроля при разработке новых лекарственных средств.

Цель работы – адаптировать и валидировать методику количественного определения хлоргексидина биглюконата в антисептическом лекарственном средстве «Витасепт-СКО».

Материал и методы

Для определения хлоргексидина биглюконата в антисептическом лекарственном средстве «Витасепт-СКО» методику адаптировали и валидировали. Назначением валидации методики количественного определения хлоргексидина биглюконата в средстве, содержащем спирт этиловый 72,0 об/об % с хлоргексидина биглюконатом 0,5% с детектированием методом абсорбционной спектрофотометрии, является документальное подтверждение того, что методика воспроизводима в условиях лаборатории и результаты испытаний с использованием данной методики достоверны [7]. Валидацию проводили в соответствии с ТКП 432-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний» и ТКП 438-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации» [8, 9].

Спектрофотометрический анализ является методом качественного обнаружения и количественного определения веществ: каждое вещество специфично поглощает свет определенной длины волны, что может служить качественной характеристикой, а интенсивность поглощения пропорциональна содержанию вещества.

Для исследований использовалось поверенное и сертифицированное оборудование: весы лабораторные электронные AR 2140 (Ohaus, Соединённые Штаты Америки) и спектрофотометр Specord 250 (Analytik Jena, Германия).

При валидации данной методики исследования подлежали проверке следующие аналитические характеристики: специфичность, линейность, прецизионность (сходимость и внутрилабораторная прецизионность), правильность, диапазон определяемых содержаний.

Специфичность показывает способность однозначно оценивать анализируемое вещество в присутствии других компонентов, которые могут быть в образце. Линейность – это способность методики (в пределах диапазона применения) давать величины, прямо пропорциональные концентрации (количеству) анализируемого вещества в образце. Правильность характеризует степень соответствия между известным истинным значением или справочной величиной и значением, полученным по данной методике. Сходимость характеризует точность методики при ее выполнении в одних и тех же условиях в течение небольшого промежутка времени. Внутрилабораторная пре-

цизионность характеризует влияние внутрилабораторных вариаций: различные дни, различные аналитики, различное оборудование и т.п. изменения. Диапазон применения – интервал между минимальной и максимальной концентрациями (количествами) анализируемого вещества в образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет требуемую точность, правильность и линейность [8].

Специфичность оценивали путем исследования модельных растворов хлоргексидина биглюконата, приготовленных с использованием растворов плацебо. Для этого приготавливали плацебо: смешивали 66,25 см³ спирта этилового 96,3% и 33,75 см³ воды Р. 1,00 см³ полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 250,00 см³, разбавляли водой до метки и перемешивали. Измеряли значение оптической плотности полученного раствора в кювете с толщиной слоя 10,00 см³ при 253 нм относительно воды Р, которая должна отличаться от лекарственного средства. Результат, получаемый при исследовании плацебо, не должен превышать по модулю более чем на 2% значение результата, соответствующего нижней границе определяемых содержаний фармацевтической субстанции в лекарственном средстве.

Определение линейности методики проводили для 5 уровней содержания хлоргексидина биглюконата (3,5; 4,0; 4,5; 5,0 и 5,5 мг/см³). Измеряли значения оптической плотности данных модельных растворов при 253 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно воды. По полученным данным строили график зависимости аналитического сигнала как функции содержания анализируемого вещества и визуально оценивали линейность по графику. Далее выполняли статистическую обработку результатов испытаний (вычисляли регрессивную линию методом наименьших квадратов). Для подтверждения линейности определяли коэффициент корреляции (R²) (должен был быть не менее 0,99). Пересечения с осью Y не более 2,0% значения аналитического сигнала, соответствующего 100% содержанию хлоргексидина биглюконата. Открываемость (R), рассчитываемая как отношение средней концентрации определенной по градуировочному графику и номинальной концентрации, умноженная на 100%, должна быть в пределах 98-102%.

Прецизионность изучали на двух уровнях: сходимость и внутрилабораторная прецизионность.

Сходимость методики оценивали путем исследования модельных растворов хлоргексидина биглюконата, приготовленных на спирте этиловом 73,0 об/об % (4,5; 5,0 и 5,5 мг/см³) в течение всего периода исследования. Относительное стандартное отклонение (RSD, %) для 5-ти определений не должно превышать 2%.

Для определения внутрилабораторной прецизионности 5 измерений той же серии были проанализированы другим аналитиком в другой день. Относительное стандартное отклонение (RSD, %) для 2-х аналитиков не должно превышать 3%.

Правильность изучали на модельных растворах хлоргексидина биглюконата (4,5; 5,0 и 5,5 мг/см³).

Для определения диапазона применения использовали результаты следующих тестов: специфичности, линейности, правильности и прецизионности валидируемой методики. Диапазон применения устанавливали исходя из того, что валидированная методика количественного определения хлоргексидина биглюконата имеет приемлемую степень линейности, правильности и прецизионности при анализе образцов с количественным содержанием хлоргексидина биглюконата в диапазоне применения валидируемой методики.

Результаты и обсуждение

Методика позволяла проводить определение хлоргексидина биглюконата в присутствии других компонентов, входящих в состав сред-

Таблица 1 – Измеренные значения оптических плотностей испытуемых растворов

C, мг/см ³	A
3,5	0,462
4	0,529
4,5	0,593
5	0,659
5,5	0,726

ства. Величина аналитического сигнала, получаемого при исследовании плацебо, не превышала по модулю более чем на 2,0% значение аналитического сигнала, соответствующего нижней границе определяемого содержания хлоргексидина биглюконата в средстве. Следовательно, методика специфична.

При определении линейности методики были приготовлены стандартные растворы с содержанием хлоргексидина биглюконата (3,5; 4,0; 4,5; 5,0 и 5,5 мг/см³). Измеренные значения оптической плотности данных модельных растворов при 253 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно воды были следующие (табл. 1).

По полученным данным строили график зависимости аналитического сигнала как функции содержания анализируемого вещества и визуально оценивали линейность по графику (рис. 1).

Коэффициент аппроксимации (R²) должен быть не менее 0,99 (0,9999). Пересечения с осью Y было не более 2,0% значения аналитического сигнала, соответствующего 100% содержанию хлоргексидина биглюконата (-0,24). Открываемость R, рассчитываемая как отношение средней концентрации, определенной по градуировочно-

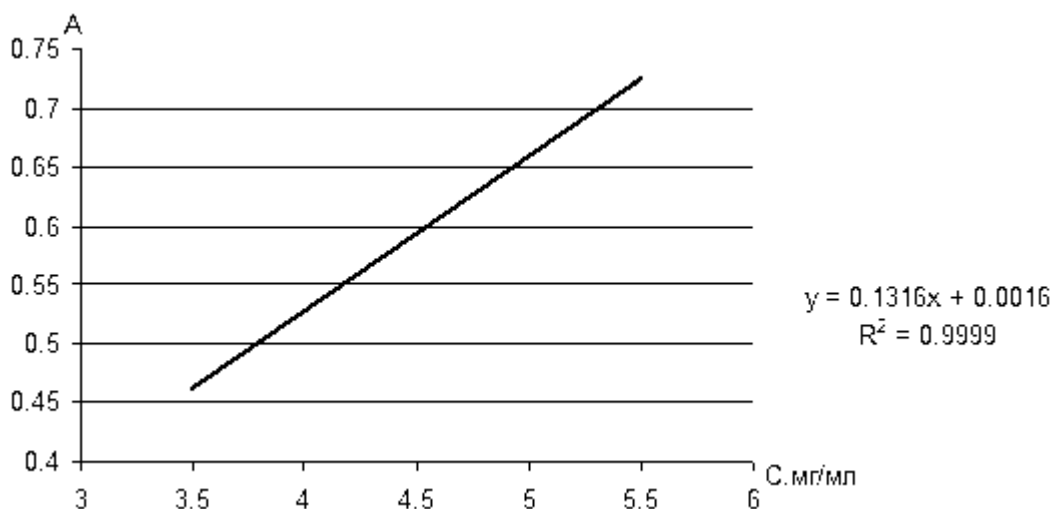


Рисунок 1 – Градуировочный график, уравнение регрессии, коэффициент аппроксимации R².

му графику и номинальной концентрации, умноженная на 100%, была в пределах 98-102%. Следовательно, методика является линейной.

Для оценки прецизионности методики были приготовлены на одной среде растворения (спирт этиловый 72,0 об/об %) в течение всего периода исследования модельные растворы хлоргексидина биглюконата (4,5; 5,0 и 5,5 мг/см³). Результаты исследования модельных растворов приведены в таблице 2.

Относительное стандартное отклонение (RSD) для количественного определения модельных растворов не превышала 2,0%. Следовательно, методика прецизионна.

Для определения внутрилабораторной прецизионности 5 измерений той же серии были проанализированы другим аналитиком в другой день. Полученные результаты не отличались.

Была установлена степень соответствия между истинным значением определяемой величины и результатами, полученными по валидируемой методике. Правильность контролируется путем приготовления модельных растворов хлоргексидина биглюконата в предполагаемом диапазоне определяемых содержаний методики. Результаты исследования модельных растворов и расчет открываемости методики приведены в таблице 3.

Диапазон определяемых содержаний по разработанной методике составляет 4,5-5,5 мг/см³ хлоргексидина биглюконата.

Заключение

Адаптирована и валидирована методика количественного определения хлоргексидина биглю-

коната методом абсорбционной спектрофотометрии в антисептическом лекарственном средстве, содержащем спирта этилового 72,0±2,0 об/об % с 5,0±0,5 г/дм³ хлоргексидина биглюконата по показателям специфичности, линейности, сходимости, внутрилабораторной прецизионности, правильности и диапазону определяемых содержаний.

Литература

1. Годовальников, Г. В. Организация и экономика фармации : практ. пособие. В 4 ч. Ч. 1 / Г. В. Годовальников. – Минск : Проф. изд., 2015. – 263 с.
2. ISO/IEC 17025:2017(E). Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий [Электронный ресурс]. – М. : Аналитика, 2018. – 40 с. – Режим доступа: <http://aac-analitica.ru/>. – Дата доступа: 18.02.2019.
3. Надлежащая производственная практика : ТКП 030-2017 (33050). – Введ. 2017-09-01. – Изд. офиц. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2017. – 218 с.
4. Иванов, А. И. Принципы обеспечения качества производства лекарственных средств на современном этапе развития мирового фармацевтического рынка / А. И. Иванов // Фармация. – 2009. – № 2. – С. 21–23.
5. Иванов, А. И. Управление процессами фармацевтического предприятия в ракурсе требований GMP как бизнес-системы / А. И. Иванов, И. В. Сударев // Фармация. – 2008. – № 6. – С. 37–39.
6. Реутская, Л. А. К вопросу о разработке национальной лекарственной политики / Л. А. Реутская // Вестн. фармации. – 2009. – № 3. – С. 5–15.
7. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : разраб. на основе Европ. Фармакопеи. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 № 453 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.

Таблица 2 – Измеренные значения оптических плотностей испытуемых растворов и обработка данных

C _{введено} , мг/см ³	1,04	2,04	3,04	5,04	6,04	\bar{N} , мг/мм ³	RSD, %
	C _{найдено} , мг/мм ³						
4,5	4,49	4,5	4,48	4,51	4,49	4,49	1,5
5	4,99	4,99	5,0	5,01	4,98	4,99	1,25
5,5	5,5	5,48	5,5	5,49	5,51	5,5	1,25

Таблица 3 – Измеренные значения оптических плотностей испытуемых растворов и расчет открываемости методики

C введено, мг/ см ³	1,04	2,04	3,04	5,04	6,04	\bar{N} найдено, мг/мм ³	R,%
	C найденое, мг/ см ³						
4,5	4,49	4,5	4,48	4,51	4,49	4,49	99,8
5	4,99	4,99	5,0	5,01	4,98	4,99	99,8
5,5	5,5	5,48	5,5	5,49	5,51	5,5	100

8. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний : ТКП 432-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Изд. офиц. – Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 18 с.
9. Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации : ТКП 438-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Изд. офиц. – Минск : Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 27 с.

Поступила 04.10.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Godoval'nikov GV. Organization and Economics of pharmacy: prakt posobie. V 4 ch. Ch 1. Minsk, RB: Prof izd; 2015. 263 p. (In Russ.)
2. ISO/IEC 17025:2017(E). General competence requirements for testing and calibration laboratories [Elektronnyi resurs]. Moscow, RF: Analitika; 2018. 40 r. Rezhim dosutpa: <http://aac-analitica.ru/>. Data dostupa: 18.02.2019. (In Russ.)
3. Good manufacturing practice: ТКР 030-2017 (33050). Vved 2017-09-01. Izd ofits. Minsk, RB: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2017. 218 p. (In Russ.)
4. Ivanov AI. Principles of ensuring the quality of production of medicines at the present stage of development of the world pharmaceutical market. Farmatsiia. 2009;(2):21-3. (In Russ.)
5. Ivanov AI, Sudarev IV. Management of pharmaceutical enterprise processes in terms of GMP requirements as a business system. Farmatsiia. 2008;(6):37-9. (In Russ.)
6. Reutskaya LA. To a question of development of national medicinal policy. Vestn Farmatsii. 2009;(3):5-15. (In Russ.)
7. M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus', Tsentri ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni; Sheriakov A, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus (GF RB II): razrab na osnove Evrop Farmakopei. V 2 t. T 1. General methods of quality control of medicines: vved. v deistvie s 1 ianv 2013 g prikazom M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 25.04.2012 № 453. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1217 p. (In Russ.)
8. Production of medicines. Validation of test procedures: ТКР 432-2012 (02041). Vved 01.03.2013. Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 18 p. (In Russ.)
9. Production of medicines. Application of statistical methods of validation: ТКР 438-2012 (02041). Vved 01.03.2013. Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 27 p. (In Russ.)

Submitted 04.10.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Адаменко Г.В. – старший преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Information about authors:

Adamenko G.V. – senior lecturer of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. E-mail: geniusadam@mail.ru – Адаменко Геннадий Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: geniusadam@mail.ru – Gennadiy V. Adamenko.

ОЦЕНКА ПОЛОВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ШКОЛЬНИКОВ С ДВУСТОРОННЕЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

КИПЕНЬ М.Н., ЯКОВЛЕВ А.Н.

Полесский государственный университет, г. Брест, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 78-84.

THE ESTIMATION OF GENDER AND AGE PECULIARITIES OF PUPILS WITH BILATERAL NEUROSENSORY HYPOACUSIS

KIPEN M.N., YAKOVLEV A.N.

Polessky State University, Brest, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):78-84.

Резюме.

Комплексное изучение закономерностей формирования половозрастных особенностей детей с депривацией слуха в современных условиях, в том числе проведение лонгитудинальных исследований в области морфофункционального и психофизиологического роста таких детей, в настоящее время является одним из приоритетных направлений научно-исследовательской работы в области не только возрастной физиологии, но и педагогике детей и подростков в инклюзивном образовании.

Половозрастные особенности развития ребенка с ограниченными возможностями являются одними из основных поддающихся объективному изучению и сопоставлению показателей состояния его здоровья и выступают объективным критерием.

Нами предложена экспериментальная коррекционно-развивающая программа занятий на спортивном батуте с использованием опыта «Акроспорт» на основе учета половозрастных особенностей.

В статье раскрыты особенности внедрения в педагогический процесс эффективных методик физического воспитания, которые в режиме дня «Спортивный час» обеспечивают адаптацию детей с двусторонней нейросенсорной тугоухостью I-IV степени к физическим нагрузкам.

Учет показателей психофизиологического тестирования (зрительно-моторных реакций и др.) позволяет найти оптимальный вариант развития и совершенствования двигательных способностей.

Исследованы показатели зрительно-моторных реакций и сгруппированы по половозрастным особенностям школьников с патологией слуха, которые характеризуются положительной динамикой в проведении педагогического эксперимента.

Ключевые слова: зрительно-моторные реакции, двусторонняя нейросенсорная тугоухость, дети с нарушением слуха.

Abstract.

A comprehensive study of the patterns of gender and age peculiarities formation in children with hearing deprivation in modern conditions, including conducting longitudinal studies in the field of morphofunctional and psychophysiological growth of such children, is currently one of the priority areas of research in the field of not only age physiology, but also pedagogy of children and adolescents in inclusive education.

Gender and age peculiarities of the development of a child with disabilities are one of the main objectively amenable to the study and comparison indicators of his/her health status as well as an objective criterion.

We have proposed an experimental correctional-developmental program of classes on a sporting trampoline, using the experience of «Akroport» based on the consideration of age and sex characteristics.

The article deals with the features of introducing effective methods of physical education into the pedagogical process, which in the daily mode «Sports Hour» provide adaptation of children with bilateral neurosensory hypoacusis of I-IV degree to physical exertion.

Taking into account the indices of psychophysiological testing (visual-motor reactions, etc.) makes it possible to find the best way of developing and improving motor-coordination abilities.

The parameters of visual-motor reactions have been studied and grouped according to age and gender peculiarities of schoolchildren with hearing pathologies that are characterized by positive dynamics while conducting a pedagogical experiment.

Key words: visual-motor reactions, bilateral neurosensory hypoacusis, children with hearing impairment.

Процесс социализации школьников протекает на основе физиологической и психической адаптации, успешность которой определяется её «физиологической ценой», условиями внешней среды и психофизическими особенностями личности [1, 2].

Определенное место среди них занимает индивидуальный профиль латерализации (лат. *lateralis* – боковой, расположенный в стороне) функций мозга ребенка.

В научной литературе недостаточно сведений о зависимости особенностей адаптации школьников, характере и динамике их приспособленности при разном профиле функциональной межполушарной асимметрии, особенно у школьников, депривированных (ограниченных, лишенных условий, необходимых для выживания и развития) по слуху.

Выполнение двигательных действий зависит от сложных психических функций человека, подчиненных определенной иерархии, включающей уровни и подуровни.

В этой связи научные исследования лиц, имеющих поражение нижних отделов центральной нервной системы, направлены на поиск методик, требующих активности вестибулярного аппарата, так как при выполнении сложных, тонко дифференцированных координационных заданий возникает проблема произвольной регуляции движений [3].

В научных трудах ученых [4-7] приведены данные, характеризующие школьников с нарушением слуха в процессе выполнения двигательных действий двигательного-координационного направления.

Ряд нарушений в структуре движений, т.е. координации движений, отличается наличием грубых ошибок по дифференциации мышечных усилий (излишняя работа мышечных групп сопровождается напряженностью и скованностью, неточность выполнения, как результат – ограниченная амплитуда, нарушения в пространственной ориентировке, равновесии и др.).

Как следствие наличие таких отклонений от «стандарта» отрицательно влияет на результат, главным образом, по четкости произвольной регуляции движений (метания в цель, четкая установка на конкретные ориентиры; упражнения на статическое и динамическое равновесие; подвижные и спортивные игры в аспекте освоения «живых движений»), так как двигательного-координационные способности не сформированы должным образом.

В связи с этим особую актуальность при занятии физической культурой со слабослышащими школьниками приобретает развитие двигательного-координационных способностей.

Цель исследования – выявить половозрастные особенности зрительно-моторных реакций школьников с двусторонней нейросенсорной тугоухостью в динамике экспериментальной коррекционно-развивающей программы «акроспорта» в виде занятий на спортивном батуте.

На сегодняшний день в мире наиболее многочисленной группой лиц с отклонениями в состоянии здоровья являются люди с нарушением слуха.

В Республике Беларусь для данной категории лиц активно развивается профессионально-прикладная деятельность на предприятиях ООО «БелОГ», например, Гомсельмаше (г.Гомель), ЗАО «Холдинговая компания «Пинскдрев» (г.Пинск), завод «Цветлит» (г.Гродно), Оршанское предприятие «Нить», ЧУП «Промбрис» (г.Брест), УП «Метиз» (г.Могилев), УП «Витон» (г.Минск), ЧУП «Галант» (г.Витебск) и др., что доказывает вовлеченность во все сферы жизнедеятельности.

Для этой категории лиц ООО «Белорусская спортивная федерация глухих» проводит чемпионаты Республики по легкой атлетике, плаванию, волейболу, пляжному волейболу, баскетболу, футболу, мини-футболу, настольному теннису, вольной и греко-римской борьбе, дзюдо, шахматам.

Вместе с тем, деятельность школьников в образовательной среде остается малоизученной

(в учебной программе по дисциплине «физическая культура и здоровье» в специальных (коррекционных) учреждениях для лиц с нарушением слуха не раскрывается особенность работы, направленной на развитие и коррекцию координационных способностей воспитанников).

В документе приводятся лишь рекомендуемые средства и методы для их развития, не отображены особенности построения методик координационной подготовки с учетом их функционального состояния, психических и физиологических механизмов.

Выявление психофизиологических показателей, особенностей зрительно-моторных реакции детей с нарушением слуха – актуальная проблема педагогического процесса.

Материал и методы

На основе анализа научно-методической литературы и результатов исследования нами была разработана и внедрена экспериментальная коррекционно-развивающая программа «акроспорта» (январь-июнь 2018 г.) на основе упражнений, комбинаций на спортивном батуте для детей с нейросенсорной тугоухостью I-IV степени («Спортивный час» в ГУО «Пинская специальная общеобразовательная школа-интернат»).

Коррекционно-развивающая программа «акроспорта» реализовалась в два этапа: ориентировочный (десять занятий, 3 раза в неделю) и координационно-тренировочный (шестьдесят пять занятий, 3-4 раза в неделю по одному академическому часу).

Такая плотность занятий была необходима для школьников в аспекте формирования в коре больших полушарий мозга доминанты двигательных действий и обогащения проводящих путей центральной нервной системы целенаправленными импульсами на развитие различных видов сенсомоторной координации, что согласуется с данными Т. В. Поповой [8].

Важный аспект такой разработки – это различные нарушения слуха, в отличие от слыша-

щих сверстников в развитии физических качеств (отставание на 1-3 года, особенно по показателям координации движений [9]).

При занятиях на батуте мотивационные аспекты связаны с желанием школьников заниматься физической культурой, эмоциональным зарядом, настроением, тренировкой вестибулярного аппарата, повышением работоспособности.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняло участие 75 школьников с диагнозом «двусторонняя нейросенсорная тугоухость I-IV степени» государственного учреждения образования «Пинская специальная общеобразовательная школа-интернат», г. Пинск, Республика Беларусь. Дети с депривацией слуха разделены на 3 группы по половозрастному признаку, количественная характеристика обследуемого контингента представлена в таблице 1.

На основе анализа данных аудиограмм выставлен диагноз «двусторонняя нейросенсорная тугоухость разной степени (от I до IV и сочетание разных степеней)».

На диаграмме (рис. 1) видно, что число детей IV степени тугоухости наибольшее и составляет 43,8% (не различают звуков, речь, не в состоянии поддерживать разговор); 20,6% – III степень тугоухости (понимают речь на очень близком расстоянии, произносить слова необходимо очень громко); 13,7% – II-III степени (II степень – это восприятие речи на расстоянии до 3 метров, III степень – расстояние до 1 метра).

Динамика показателей по таким тестам, как простые (ПЗМР, «Оценка внимания») и сложные зрительно-моторные реакции («Реакция различения», «Помехоустойчивость») проводилась с использованием диагностического комплекса «НС-Психо-Тест» (фирма «НейроСофт», г. Иваново, РФ). Исследование проводилось в два этапа: до и после экспериментальной коррекционно-развивающей программы, представлена в таблицах 2-4, рисунке 2.

Статистическая обработка данных осу-

Таблица 1 – Возрастная периодизация детей с нарушением слуха в специальной общеобразовательной школе-интернате г. Пинска

Возрастной период	Мальчики		Девочки	
	лет	n	лет	n
второе детство	8-12	20	8-11	7
подростковый возраст	13-16	10	12-15	12
юношеский возраст	17-21	12	16-20	14

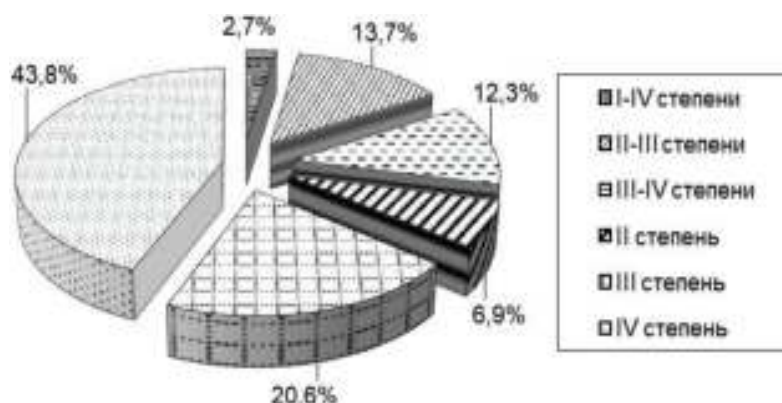


Рисунок 1 – Процентное соотношение степеней тугоухости.

Таблица 2 – Динамика показателей зрительно-моторных реакций детей 8-11, 12 лет (среднее значение времени реакции, мс.)

	Мальчики				Девочки			
	до M±m	после M±m	Δ	P	до M±m	после M±m	Δ	P
ПЗМР	662,28± 91,19	290,69± 22,8	-371,59	P<0,05 (W)	735,99± 172,39	226,97± 22,99	-509,02	P<0,05 (W)
Оценка внимания	431,71 ± 20,84	433,43 ± 22,68	1,72	P>0,05 (W)	485,51± 30,57	314,46± 24,25	-171,05	P<0,05 (W)
Реакция различия	595,19 ± 79,07	384,14 ± 22,01	-211,05	P<0,05 (W)	626,56± 131,46	314,46± 24,25	-312,1	P>0,05 м
Помехо- устойчи- вость	451,78± 15,71	440,51± 17,89	-11,27	P>0,05 (W)	458,8± 25,53	433,63± 16,88	-25,17	P<0,05 (W)

Примечание: * М – среднее, m – станд. ошибка, Δ – разница, W – критерий Уилкоксона, t – критерий Стьюдента.

Таблица 3 – Динамика показателей зрительно-моторных реакций детей 11-15, 12-16 лет (среднее значение времени реакции, мс.)

	Мальчики				Девочки			
	до M±m	после M±m	Δ	P	до M±m	после M±m	Δ	P
ПЗМР	272,93± 14,42	263,95± 13,01	-8,98	P>0,05 (t)	265,42± 16,27	268,69± 14,93	3,27	P>0,05 (W)
Оценка внимания	317,79± 13,77	323,86± 43,44	6,07	P>0,05 (t)	395,63± 30,97	332,74± 11,55	-62,89	P<0,05 (W)
Реакция различия	349,16± 30,51	316,73 ± 17,78	-32,43	P>0,05 (t)	335,76± 16,96	355,3± 26,53	19,54	P>0,05 (W)
Помехо- устойчи- вость	431,1± 21,87	399,6± 44,08	-31,5	P>0,05 (t)	451,29± 80,83	400,62± 15,86	-50,67	P>0,05 (W)

Примечание: * М – среднее, m – станд. ошибка, Δ – разница, W – критерий Уилкоксона, t – критерий Стьюдента.

ществлялась с помощью пакета программного обеспечения STATISTICA 6.0.

При анализе зрительно-моторных реакций у мальчиков наблюдается уровень значимости <

0,05 по ПЗМР и реакции различия, в то время как у девочек встречается в ПЗМР, оценке внимания и помехоустойчивости, соответственно различия до и после существенные при внедрении занятий

Таблица 4 – Динамика показателей зрительно-моторных реакций детей 16-20, 17-21 лет (среднее значение времени реакции, мс.)

	Юноши				Девушки			
	до	после	Δ	P	до	после	Δ	P
	M \pm m	M \pm m			M \pm m	M \pm m		
ПЗМР	254,94 \pm 14,06	213,29 \pm 7,31	-1,65	P<0,05 (W)	243,04 \pm 14,79	227,33 \pm 6,71	-15,71	P>0,05 (W)
Оценка внимания	309,32 \pm 18,66	297,40 \pm 8,45	-11,92	P>0,05 (W)	351,55 \pm 13,43	311,06 \pm 11,05	-38,63	P>0,05 (T)
Реакция раз- личия	294,46 \pm 20,35	253,97 \pm 7,46	-40,48	P<0,05 (W)	312,91 \pm 13,92	322,44 \pm 14,07	9,53	P>0,05 (T)
Помехоу- стойчивость	363,91 \pm 12,41	371,97 \pm 25,69	8,06	P>0,05 (W)	400,13 \pm 12,50	336,97 \pm 26,36	-63,16	P>0,05 (W)

Примечание: * M – среднее, m – станд. ошибка, Δ – разница, W – критерий Уилкоксона, t – критерий Стьюдента.

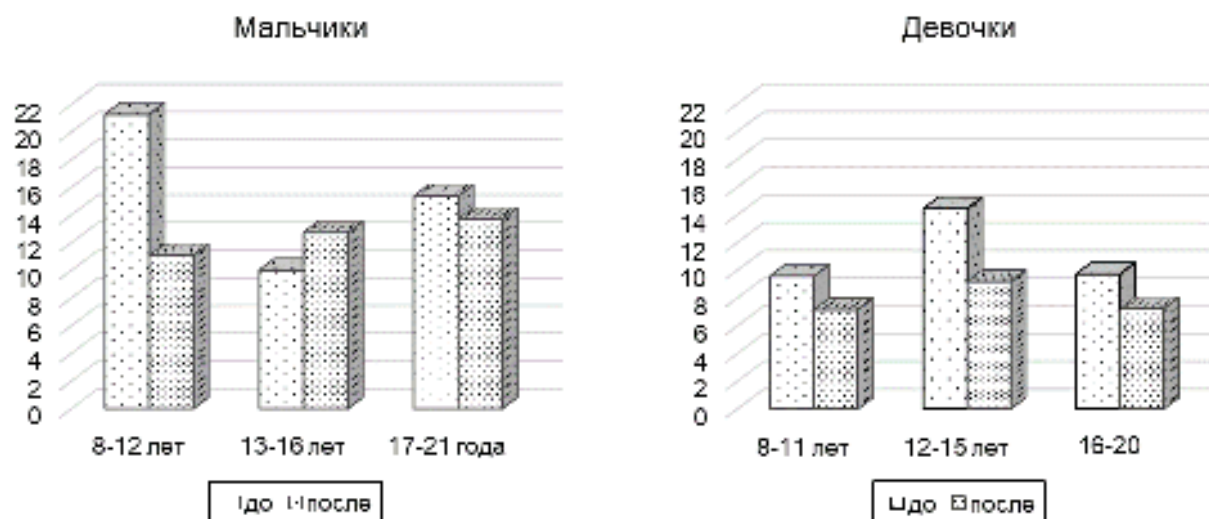


Рисунок 2 – Общее число ошибок в ПЗМР до и после проведения коррекционно-развивающей программы.

на батуте в учебный процесс физического воспитания.

В таблице 4 увеличение скорости времени реакции до и после проведения коррекционно-развивающей программы на батуте статически не значимо, как у мальчиков, так и у девочек.

Половозрастные особенности юношеской возрастной группы характеризуются по зрительно-моторным реакциям уровнем значимости >0,05, кроме юношей по реакции различия. При анализе скорости времени реакции наблюдаем значительный сдвиг, что говорит о положительном физиологическом воздействии на зрительно-моторные реакции детей с двусторонней нейросенсорной тугоухостью.

Отмечается тенденция к уменьшению числа ошибочных реакций при ПЗМР, видно на ри-

сунке 2, кроме мальчиков подросткового возраста. Можно утверждать, что упражнения на батуте для детей с нарушением слуха способствуют тренировке компенсаторных органов чувств, развивают и совершенствуют двигательные-координационные способности во всех проявлениях.

Заключение

Данное исследование осуществлялось впервые у школьников с двусторонней нейросенсорной тугоухостью разной степени во время занятий на батуте. Оценка половозрастных особенностей проводилась на основе тестирования зрительно-моторных реакций.

Функционирование вестибулярного аппарата связано с концентрацией возбуждения в со-

ответствующих участках ЦНС и сопровождается уменьшением вегетативных и соматических рефлексов, возникающих при раздражении вестибулярного аппарата.

Особенности двигательной деятельности неслышащих детей: недостаточность речевой деятельности, уменьшение объема информации.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в дополнительном исследовании детей с нарушением слуха в специальных (коррекционных) общеобразовательных учреждениях Республики Беларусь на основе анализа психолого-педагогического тестирования, стабилометрии и др.

Адаптация школьников со слуховой депривацией к условиям окружающей среды обеспечивается за счет активного участия центральной нервной системы и анализаторов: зрительного, вестибулярного, кинестетического, кожного, тактильно-вибрационного. Эффективность коррекционно-педагогической деятельности с инвалидами по слуху во многом определяется состоянием сохранных функций сенсорных систем и умением их использования.

«Суперзрение» компенсирует отсутствие одного канала восприятия дополнительным совершенствованием другого.

Литература

1. Безруких, М. М. Возрастная физиология (физиология развития ребенка) : учеб. пособие для студентов высш. пед. учеб. заведений / М. М. Безруких, В. Д. Сонькин, Д. А. Фарбер. – М. : Академия, 2002. – 416 с.
2. Комплексный подход к оценке функциональных состояний человека / Э. М. Казин [и др.] // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, № 2. – С. 112–121.
3. Смирнов, В. М. Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность : учеб. пособие для студентов вузов / В. М. Смирнов, С. М. Будылина. – М. : Академия, 2003. – 304 с.
4. Дмитриев, Д. А. Современные проблемы здоровья школьников / Д. А. Дмитриев // Традиционные и нетрадиционные методы оздоровления детей : тез. V Междунауч. науч.-практ. конф. – Ижевск, 1996. – С. 56.
5. Мантрова, И. Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике / И. Н. Мантрова. – Иваново : Нейрософт, 2007. – 216 с.
6. Самыличев, А. С. Физическое развитие учащихся вспомогательной школы / А. С. Самыличев // Дефектология. – 1994. – № 1. – С. 26.
7. Черник, Е. С. Двигательные возможности учащихся вспомогательной школы / Е. С. Черник. – М. : Просвещение, 1992. – 124 с.
8. Попова, Т. В. Современные представления психофизиологии о биоэлектрической активности мозга при различных психоэмоциональных состояниях у детей и взрослых / Т. В. Попова, Г. И. Максимова // Вестн. психофизиологии. – 2015. – № 3. – С. 36–41.
9. Психология физического воспитания и спорта : учеб. пособие для студентов ин-тов физ. культуры / под общ. ред. Т. Т. Джамгарова, А. Ц. Пуни. – М. : Физкультура и спорт, 1979. – 143 с.

Поступила 18.10.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Bezrukikh MM, Son'kin VD, Farber DA. Age physiology (child development physiology): ucheb posobie dlia studentov vyssh ped ucheb zavedenii. Moscow, RF: Akademiia; 2002. 416 p. (In Russ.)
2. Kazin EM, Budanova EA, Galeev AR, Golenda IL, Gol'dshmidt ES, Grishina KV, i dr. Integrated approach to the assessment of human functional states. Fiziologiya cheloveka. 2001;27(2):112-21. (In Russ.)
3. Smirnov VM, Budylnina SM. Physiology of sensory systems and higher nervous activity: ucheb. posobie dlia studentov vuzov. Moscow, RF: Akademiia; 2003. 304 p. (In Russ.)
4. Dimitriev DA. Current health problems of schoolchildren. V: Traditsionnye i netraditsionnye metody ozdorovleniia detei: tez V Mezhdunar nauch-prakt konf. Izhevsk, RF;

1996. P. 56. (In Russ.)

5. Mantrova IN. Guidelines for psychophysiological and psychological diagnosis. Ivanovo, RF: Neurosoft; 2007. 216 p. (In Russ.)
6. Samylichev AC. Physical development of secondary school students. Defektologiya. 1994;(1):26.
7. Chernik ES. Mobility of secondary school students. Moscow, RF: Prosveshchenie; 1992. 124 p. (In Russ.)
8. Popova TV, Maksutova GI. Modern notions of psychophysiology about the bioelectric activity of the brain in various psycho-emotional conditions in children and adults. Vestn Psikhofiziologii. 2015;(3):36-41. (In Russ.)
9. Dzhamgarov TT, Puni ATs, red. Psychology of Physical Education and Sport: ucheb posobie dlia studentov in-tov fiz kul'tury. Moscow, RF: Fizkul'tura i sport; 1979. 143 p. (In Russ.)

Submitted 18.10.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Кипень М.Н. – магистр педагогических наук, ассистент кафедры оздоровительной и адаптивной физической культуры, Полесский государственный университет;

Яковлев А.Н. – к.п.н., доцент, заведующий кафедрой оздоровительной и адаптивной физической культуры, Полесский государственный университет.

Information about authors:

Kipen M.N. – Master of Pedagogical Sciences, lecturer of the Chair of Health-Improvement & Adaptation Physical Training, Polessky State University;

Yakovlev A.N. – Candidate of Pedagogical Sciences, associate professor of the Chair of Health-Improvement & Adaptation Physical Training, Polessky State University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 224024, г. Брест, ул. Красногвардейская, д.12, кв.7. E-mail: mr1991@list.ru – Кипень Марина Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 224024, Brest, 12 Krasnogvardeyskaya str., 7. E-mail: mr1991@list.ru – Marina N. Kipen.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ПРАКТИКООРИЕНТИРОВАННОГО ПРЕПОДАВАНИЯ ДЕРМАТОЛОГИИ НА БАЗЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ

АДАСКЕВИЧ В.П.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 85-91.

NEW METHODS OF PRACTICE-ORIENTED TEACHING OF DERMATOLOGY ON THE BASE OF A DERMATOLOGICAL CLINIC

ADASKEVICH U.P.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(1):85-91.

Резюме.

Уникальным характером медицинского образования в амбулаторных (поликлинических) условиях обусловлены проблемы в преподавании и обучении, которые нельзя решить простой адаптацией традиционных методов преподавания в условиях стационара. Преподавание, основанное на изучении случаев из практики, – ключ к эффективному практикоориентированному обучению решения медицинских проблем в дерматологии. В данной статье рассматриваются наиболее популярные методы преподавания, предполагающие изучение клинических случаев из практики. Быстрое одноминутное наставничество, шестишаговый подход к клиническому обучению с учетом интересов обучаемого и метод узнавания и воспроизведения стандартных ситуаций – модели обучения, основанные на разборе случаев пациентов в условиях поликлинической базы. Метод узнавания и воспроизведения стандартных ситуаций в дерматологии особенно полезен при обучении распознавания ситуации по стандартной шаблонной схеме. Сфокусированная на учащемся модель, предназначенная для презентации случаев пациента наставнику, получила название SNAPPS, по начальным буквам слов, обозначающих шесть шагов, из которых модель состоит: 1-й шаг (Summarize) – суммируйте кратко историю и данные осмотра; 2-й шаг (Narrow) – ограничьте дифференциальный диагноз двумя или тремя возможными патологиями; 3-й шаг (Analyze) – проанализируйте заболевания, входящие в дифференциальный диагноз сравнивая и противопоставляя возможные патологии; 4-й шаг (Probe) – расспросите наставника о непонятных моментах, трудностях или альтернативных подходах; 5-й шаг (Plan) – планируйте лечение, исходя из случая пациента; и 6-й шаг (Select) – опираясь на случай пациента, выберите тему для самостоятельного изучения. Все эти методы предназначены для применения в рамках классического обучения в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: практикоориентированное обучение, дерматология, случаи из практики.

Abstract.

The unique character of medical education on the base of the outpatient department has created challenges in teaching and learning that cannot be solved merely by the adaptation of traditional inpatient approaches. Case-based teaching with dermatological patients is a key to an effective practice-oriented teaching and learning strategy focused on solving medical problems in dermatology. The article reviews the most popular case-based teaching methods with the use of interactive teaching practices. One-minute preceptor method, SNAPPS model and teaching based on the phenomenon of pattern recognition are favoured case-based teaching methods in the ambulant clinic conditions. Method of pattern recognition is especially useful since it is a great way for students to generate a mental database of common dermatological conditions. The learner-centered model intended for case presentations to the preceptor follows a mnemonics called SNAPPS, it consists of six steps: (1) Summarize briefly the case history and examination findings; (2) Narrow the differential diagnosis to two or three relevant possible pathologies; (3) Analyze diseases the differential diagnosis is composed of by comparing and contrasting them; (4) Probe into the case by asking the preceptor questions about existing uncertainties,

difficulties, or alternative approaches; (5) Plan the management for the patient on the basis of his/her case; and (6) Select a case-related issue for self-directed learning. All these methods are intended for the use within the framework of standard teaching in the ambulant clinic conditions.

Key words: practice-oriented teaching, dermatology, cases from practice.

Не подлежит сомнению тот факт, что практикоориентированный подход к преподаванию любой медицинской дисциплины, в том числе и дерматологии, является ключом к эффективному обучению студентов тем умениям и навыкам, которые необходимы для решения возникающих в практической деятельности проблем. В этой связи хотелось бы привести один из многочисленных афоризмов видного деятеля медицины Канады, США и Великобритании Уильяма Ослера, несомненно, известного коллегам как ученого, одним из первых подробно описавшего тромбоциты и открывшего новый вид филарий, и как выдающегося деятеля практической медицины, описавшего целый ряд синдромов, носящих его имя (симптом Ослера, болезнь Вакеза-Ослера, болезнь Ослера-Рандю). Уильям Ослер сыграл, кроме того, значительную роль в совершенствовании клинической подготовки студентов в американских медицинских школах. Его бесценный опыт в этом направлении передает сформулированное им правило: *To study the phenomenon of disease without books is to sail an uncharted sea, while to study books without patients is not to go to sea at all.* «Изучать болезнь, не обращаясь при этом к книгам, – всё равно, что плавать в неизведанных водах; в то же время читать про болезнь в книгах, не обследуя пациентов – всё равно, что не плавать вообще».

Наиболее перспективной стратегией практикоориентированного обучения является преподавание, основанное на изучении случаев из практики. В настоящее время отсутствует консенсус по поводу лучших методов преподавания и обучения в клинических условиях, однако учащиеся, как правило, больше всего ценят интерактивные практики, в том числе обучение, основанное на изучении случаев из практики [1-4]. На занятиях в классе такой метод обычно используется преподавателями при работе с малыми группами студентов и требует специальной подготовки со стороны как преподавателя, так и студентов [5, 6]. В условиях поликлиники времени на взаимодействие наставника и учащегося выделяется гораздо меньше (обычно 4-6 минут), причем на обсуждение диагностики, лечения и

ведения пациента отводится только одна минута. Поэтому, чтобы быть эффективным, преподавание в поликлинических условиях должно быть особенно гибким.

В международной практике преподавания дерматологии наибольшую популярность приобрели три следующих метода обучения студентов в поликлинических условиях (приводим их англоязычные названия и варианты перевода) [7-9]:

1. Метод одномоментного взаимодействия с наставником, или метод быстрого (одномоментного) наставничества (*One minute preceptor*).

2. Метод шестишагового подхода к обучению (*SNAPPS model*), название которого представляет собой мнемонику для запоминания шести шагов (по первым буквам слов в англоязычном названии каждого шага, который следует предпринимать в процессе клинического обучения).

3. Метод узнавания и воспроизведения стандартных ситуаций (*Aunt Minnie method* – метод «тетушки Минни»). Так шутливо называют метод, обучающий распознаванию ситуации по стандартной схеме (воспроизведение шаблонной модели или паттерна).

Все перечисленные методы используются в преподавании дерматологии в поликлинических условиях в так называемом формате учёбы на ходу и служат основой для обучения осмотрам пациентов и устным консультациям. Подобные методы, основой которых является изучение случаев конкретных пациентов, помогают сделать такое обучение более осмысленным, связанным с практическими поликлиническими ситуациями [1].

I. «One Minute Preceptor» – Метод одномоментного наставничества

Метод одномоментного наставничества (далее ОМР-метод) представляет собой широко используемый набор поведенческих стратегий преподавателя, помогающий ему в клинических условиях осуществлять обучение, основанное на изучении случаев из практики [8]. Такой набор поведенческих стратегий чаще всего называют «пять микронавыков». Эти микронавыки последовательно применяются преподавателем в рамках короткой (в течение пяти и менее минут) беседы

с учащимся. Данная модель используется в преподавании многих дисциплин и высоко оценивается студентами. Её лучше всего использовать после того, как студент описал случай пациента (при этом не имеет значения, в присутствии пациента он это сделал или нет). Пять микронавыков ОМР-метода включают выполнение следующих пяти поведенческих рекомендаций:

1. Спрашивайте мнение учащегося: интересуйтесь идеями студентов относительно наиболее вероятного, по их мнению, диагноза и дальнейшего лечения пациента или плана ведения пациента в целом. Эта практика помогает выявить пробелы в знаниях студентов а, следовательно, понять, на что следует обратить внимание в их обучении. Вопросы, направленные на выявление точки зрения учащихся, помогают им ощутить свою вовлечённость в процесс принятия решений [1].

Пример: «Какой диагноз Вы бы поставили данному пациенту с такими высыпаниями?» или «Какое лечение Вы бы назначили пациентке?».

2. Всегда просите студента аргументировать его точку зрения: поощряйте учащихся к размышлениям вслух. Просите их объяснять, почему они пришли к тому или иному выводу [1].

Пример: «Почему Вы думаете, что это именно псориаз?», «Какой ещё диагноз можно предположить по этим высыпаниям?». Или «На чём Вы основывались, предлагая назначить пациенту метотрексат? Какие ещё варианты лечения Вы бы могли предложить?».

3. Обучайте основным правилам: важно научить общим принципам, которые впоследствии можно применять в новых ситуациях. Это гораздо эффективнее, чем рассказывать байки из практики или обсуждать слишком специфические моменты работы дерматолога, которые студент не сможет применить в будущей практике и даже не запомнит. Рекомендации преподавателя должны быть краткими и полезными как для интересов пациента, так и для образовательных нужд студента. Этот навык не всегда нужно применять. Он избыточен, в частности, в случаях, если студент уже показал себя на практике с хорошей стороны, и у него не обнаружилось каких-либо пробелов в знаниях [1].

Пример: «Всегда осматривайте ногти при подозрении на псориаз, так как на них можно увидеть признаки, необходимые для постановки точного диагноза» или «Метотрексат – хорошее средство для лечения псориаза и псориатического артрита, в отличие от ацитретина, который не

оказывает никакого эффекта при лечении заболеваний суставов».

4. Закрепляйте верно сделанные шаги: определите действия, которые были совершены учащимся правильно, и объясните, почему они принесли пользу. Дежурные комментарии, вроде: «Отличная работа», «Здорово сделано» неконструктивны, поскольку не указывают на конкретные действия и практические навыки, которые учащийся должен в дальнейшем сознательно применять [1].

Пример: «Очень хорошо, что Вы заметили симметричные признаки на локтях и коленях и феномен Кёбнера на животе пациентки» или «Очень хорошо, что при планировании лечения Вы спросили о том, есть ли у пациентки заболевание суставов».

5. Исправляйте ошибки: обычно очень полезно начать с просьбы к учащемуся оценить собственный анализ случая пациента. Комментарии должны быть конкретными, упор должен делаться на то, как исправить ошибки с тем, чтобы избежать их в дальнейшем [1].

Пример: Как у Вас всё прошло? Какая часть работы с пациентом была для Вас самой сложной? Важно не забыть рассмотреть вариант лечения биологическими препаратами, например адалимумабом, для пациентов с распространённым псориазом и псориатическим артритом.

II. SNAPPS-Model – Метод шестишагового подхода к обучению

Модель SNAPPS более интенсивно, чем предыдущая ОМР-модель, сфокусирована на деятельности студента в условиях поликлинического обучения [11]. Хотя обе модели учат аргументировать свои решения и способствуют развитию критического мышления, SNAPPS-модель предполагает, что и преподаватель, и студент понимают, как нужно применять эту систему, что делает её тем самым более эффективной для высокомотивированных студентов и учащихся более высокого уровня подготовки [9]. Важно отметить, что обе модели занимают не больше времени, чем обычно требуется для презентации случая пациента.

Название модели «SNAPPS» представляет собой мнемонику для запоминания шести шагов по первым буквам слов в англоязычном названии каждого шага, которой следует предпринимать в процессе клинического обучения: Summarize + Narrow + Analyze + Probe + Plan + Select. Обратите внимание, что в данной модели первые четыре

шага выполняются без участия преподавателя.

1. Summarize: краткое обобщение истории болезни и результатов обследования. Вместо того чтобы полностью пересказывать историю болезни и процесс обследования пациента, учащийся должен подготовить краткое сообщение о ключевых моментах рассматриваемого случая. Этот этап должен занять меньше пятидесяти процентов времени, отведённого на встречу с преподавателем [1].

Пример: «Пациент Д. – сорокапятилетний мужчина с хронической эритемой лица и рецидивирующими случаями гиперемии на лице. Во время осмотра я обнаружил рассеянные красные папулы и выраженную телеангиэктазию в центре лица».

2. Narrow – сужение в рамках дифференциальной диагностики перечня возможных диагнозов до двух-трех наиболее подходящих версий. Как и первый микронавык в ОМР-модели, этот шаг предполагает вовлечение учащегося во врачебную деятельность, внесение им вклада в эту работу [1].

Пример: «Я думаю, это может быть эритематозно-телеангиэктатический подтип розацеа. Другие варианты: вульгарные угри или аутоиммунный процесс, такой как высыпания на щеках при красной волчанке».

3. Analyze: анализ дифференциального диагноза в ходе сравнения и сопоставления степени вероятности того или иного диагноза. На этой стадии учащиеся сравнивают и сопоставляют возможные диагнозы, чтобы лучше изложить собственную клиническую аргументацию в ходе дискуссии на 4-6 этапах [1].

Пример: «Акне маловероятно, поскольку отсутствуют комедоны, но зато есть несколько красных папул, что может быть признаком розацеа. Мой поиск симптомов аутоиммунного заболевания показал, что у пациента нет ни одной из форм алопеции, отсутствуют фоточувствительность, язвы в полости рта и другие симптомы системной красной волчанки. Это, на мой взгляд, делает предположение о волчаночной сыпи маловероятным».

4. Probe: выяснение спорных, затруднительных моментов и возможных альтернативных подходов в ходе вопросов, задаваемых преподавателю. Этот шаг – уникальная особенность этой модели, которая фокусируется на активном участии студента в ходе его обучения на базе поликлиники. Вместо ситуации, при которой

преподаватель задаёт вопросы студенту (как в ОМР-модели одноминутного наставничества), происходит прямо противоположное: учащиеся сами, задавая вопросы преподавателю, выясняют возможные пробелы в собственных знаниях. Преподаватель должен при этом помочь им соединить уже имеющиеся знания с новой информацией [1].

Пример: «Если совсем не было акнеформных папул, как мы можем различить розацеа и красную волчанку?»

5. Plan: составление плана ведения пациента, решения его проблемы. Студент вновь должен вступить в дискуссию с преподавателем о том, какие меры необходимо предпринять [1].

Пример: «Думаю, мы должны начать с местного лечения метронидазолом и рекомендовать пациенту избегать воздействия солнечных лучей. Мы можем предложить лечение антибиотиками при контрольном осмотре, если первый вариант лечения не сработает».

6. Select: выбор какого-либо одного аспекта из случая пациента для самостоятельного обучения. На этом (последнем) этапе учащийся решает более подробно изучить какой-либо аспект рассматриваемого случая в свободное от занятий в клинике время для последующего обсуждения с куратором (например, при следующей встрече в клинике) и выяснения интересующих студента вопросов. Важно отметить, что цель учащегося в данном случае состоит не в прочтении главы из учебника, но в исследовании какого-то специфического вопроса, связанного со случаем пациента [1].

Пример: «Хотел бы понять, какие должны быть показания к лечению розацеа лазером и какие именно лазеры должны в данном случае применяться».

III. Метод узнавания и воспроизведения стандартных ситуаций (Aunt Minnie method – Метод «тётушки Минни»

«Тётушка Минни» – шутовое название, данное методу обучения, который основан на воспроизведении следующего мыслительного шаблона, или паттерна: «Если дама на той стороне улицы ходит, как Ваша тётушка Минни, одевается, как тётушка Минни, то, скорее всего, это и есть тётушка Минни (даже если Вы не видите её лица)» [13].

Поскольку распознавание таких стандартных шаблонов (паттернов) играет важную роль в диагностике кожных заболеваний, метод тётуш-

ки Минни очень полезен для обучения дерматологии [13]. В рамках данного метода учащийся только рассказывает о главной проблеме, беспокоящей пациента, и предлагает свой диагноз. Преподаватель лично осматривает пациента и после этого обсуждает данный случай с учащимся и даёт оценку действиям студента. При правильном применении метода «тётушки Минни» преподаватель должен иметь возможность осмотреть каждого пациента и знать точный диагноз (или быть готовым обсудить, почему нельзя поставить однозначный диагноз).

Вначале учащиеся могут испытывать трудности при постановке единственного диагноза. Однако спустя некоторое время они смогут более уверенно предлагать собственный предполагаемый диагноз на основании ключевых симптомов. Метод «тётушки Минни» больше всего подходит к распространенным клиническим случаям и помогает учащимся с психологической точки зрения, способствуя созданию определённой базы данных о классических признаках распространенных заболеваний. Поскольку данный метод предполагает узнавание и воспроизведение стандартных, шаблонных ситуаций, в нем меньше времени уделяется развитию навыков критического мышления [1]. Если учащийся мучается с постановкой диагноза или у него заметные трудности в формулировании аргументов и выводов по клиническим случаям, целесообразно возвратиться к моделям сократовского типа, таким как быстрое наставничество и SNAPPS-модель, или же проводить более подробную презентацию практического случая [1].

Пример случая из практики

Учащийся: «Пациентка – тридцатилетняя

женщина с очаговым выпадением волос на отдельных участках, которое продолжается в течение нескольких недель. Под эти признаки подходит гнездная алопеция».

Преподаватель: «Я согласен с Вами, что распределение и характер выпадения волос говорят о том, что это гнездная алопеция. Заметили ли Вы, что в области волосяных фолликулов не было рубцов? Какие диагнозы Вы бы предположили в случае рубцовой алопеции?»

Обсуждение

Обучение, основанное на изучении случаев из практики – популярная стратегия практикоориентированного преподавания. Существует множество способов его эффективного внедрения в поликлинических условиях. Три основных подхода – одноминутное наставничество, шестишаговый (SNAPPS-метод) подход к клиническому обучению с учетом интересов обучаемого и метод узнавания и воспроизведения стандартных ситуаций – могут быть использованы при работе с учащимися в любых клинических условиях (табл. 1) [1]. Хотя SNAPPS-метод и одноминутное наставничество исследовались и применялись в поликлинических условиях, они могут быть использованы и при работе в стационаре [9].

Вне зависимости от того, какой именно метод используется, для преподавателя важно определить уровень, на котором находится обучающийся для того, чтобы активировать уже имеющиеся у него знания, научить профессиональным тонкостям и оптимизировать последующие дискуссии. Во всех трёх подходах это достигается с помощью прямого вовлечения студента в

Таблица 1 – Ключевые шаги в методе быстрого наставления (одноминутного наставничества - ОМН), «методе 6-ти шагов» (SNAPPS-модели) и методе распознавания паттернов (шаблонных ситуаций)

Метод одноминутного наставничества	Метод 6-ти шагов	Метод распознавания шаблонных ситуаций
<ol style="list-style-type: none"> 1. Спрашивает мнение учащегося 2. Просит его аргументировать свою точку зрения 3. Преподаёт основные правила 4. Закрепляет правильно сделанные шаги 5. Исправляет ошибки 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Кратко излагает историю болезни и результаты осмотра 2. Предлагает 2-3 дифдиагноза 3. Анализирует дифдиагнозы путем сравнения и противопоставления 4. Задаёт вопросы преподавателю о спорных моментах и альтернативных подходах 5. Составляет план ведения пациента 6. Выбирает какой-либо аспект для самостоятельного изучения 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Стажер сообщает основную жалобу и рабочий диагноз (30 сек) 2. Преподаватель осматривает пациента и обсуждает случай с учащимися 3. Краткое подведение итогов по диагнозу и ведению пациента

рабочий процесс. Новички и учащиеся среднего уровня знаний могут предпочесть модель быстрого наставничества, так как не всегда могут точно определить, каких именно знаний им недостаёт. Неспособность определить, знания каких именно аспектов ему не хватает, затрудняет для учащегося выделение ключевых моментов практического случая и сужает возможность проведение ими дифференциальной диагностики без наставлений преподавателя [1]. С другой стороны, более опытные и сильные студенты могут предпочесть ориентированный на их самостоятельность подход SNAPPS-модели, который налагает на студента больше ответственности за ведение обсуждений с преподавателем. В отличие от классического последовательного и подробного разбора практических случаев данные стратегии обучения направлены на выявление пробелов в знаниях учащихся и способствуют более интерактивному характеру обучения.

Заключение

1. Интерактивное, основанное на изучении практических случаев обучение может происходить после каждого (или специально для того выбранного) осмотра учащимся пациента в рамках рассказа студента о пациенте и его ситуации.

2. Быстрое одноминутное наставничество, шестишаговый подход к клиническому обучению с учетом интересов обучаемого (SNAPPS-методика) и метод узнавания и воспроизведения стандартных ситуаций – модели обучения, основанные на разборе случаев пациентов в условиях поликлинической базы.

3. Метод узнавания и воспроизведения стандартных ситуаций в дерматологии особенно полезен при обучении распознавания ситуации по стандартной схеме (воспроизведение паттерна).

4. Метод быстрого одноминутного наставничества, предполагающий инициативу и менторскую роль преподавателя, хорошо подходит новичкам, а сфокусированную на самостоятель-

ной работе учащихся SNAPPS-методику лучше применять для сильных студентов и более опытных учащихся.

Литература

1. Aluko, A. Teaching & Learning Tips 9: Case-based teaching with Patients / A. Aluko, J. Rana, S. Burgin // Intern. J. Dermatol. – 2018. – Vol. 57, N 7. – P. 858–861.
2. Advantages and perspectives of teaching in outpatient clinics: a systematic review / H. Almoallim [et al.] // Creat. Educ. – 2015 Jan. – Vol. 6, N 16. – P. 1782–1789.
3. Hartmann, A. C. Interactive mechanisms for teaching dermatology to medical students / A. C. Hartmann, P. D. Cruz // Arch. Dermatol. – 1998 Jun. – Vol. 134, N 6. – P. 725–728.
4. Student perceptions of the one minute preceptor and traditional preceptor models / A. Teherani [et al.] // Med. Teach. – 2007 May. – Vol. 29, N 4. – P. 323–327.
5. The effectiveness of case based learning in health professional education. A BEME systematic review: BEME Guide No. 23 / J. E. Thistlethwaite [et al.] // Med. Teach. – 2012. – Vol. 34, N 6. – P. e421–e444.
6. Comparing problem based learning with case based learning: effects of a major curricular shift at two institutions / M. Srinivasan [et al.] // Acad. Med. – 2007 Jan. – Vol. 82, N 1. – P. 74–82.
7. Irby, M. Teaching and learning in ambulatory care settings: a thematic review of the literature / M. Irby // Acad. Med. – 1995 Oct. – Vol. 70, N 10. – P. 898–931.
8. A five-step «microskills» model of clinical teaching / J. O. Neher [et al.] // J. Am. Board. Fam. Pract. – 1992 Jul-Aug. – Vol. 5, N 4. – P. 419–424.
9. Pascoe, J. Maximizing teaching on the wards: review and application of the One Minute Preceptor and SNAPPS models / J. M. Pascoe, J. Nixon, V. J. Lang // J. Hosp. Med. – 2015 Feb. – Vol. 10, N 2. – P. 125–130.
10. McGee, S. R. Teaching in the outpatient clinic / S. R. McGee, D. M. Irby // J. Gen. Intern. Med. – 1997 Apr. – Vol. 12, suppl. 2. – P. S34–S40.
11. Wolpaw, T. M. SNAPPS: a learner-centered model for outpatient education / T. M. Wolpaw, D. R. Wolpaw, K. K. Papp // Acad. Med. – 2003 Sep. – Vol. 78, N 9. – P. 893–898.
12. The Art of Precepting: Socrates or Aunt Minnie? / A. S. Cunningham [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1999 Feb. – Vol. 153, N 2. – P. 114–116.
13. Effect of processing strategy on diagnostic skill in dermatology / R. Regehr [et al.] // Acad. Med. – 1994 Oct. – Vol. 69, N 10, suppl. – P. S34–S36.

Поступила 04.10.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Aluko A, Rana J, Burgin S. Teaching & Learning Tips 9: Case-based teaching with Patients. Inter J Dermatol. 2018;57:858-61. doi: 10.1111/ijd.13781
2. Almoallim H, Minguet J, Albazli K, Alotaibi M, Alwafi S, Feteih M. Advantages and perspectives of teaching in

outpatient clinics: a systematic review. Creat Educ. 2015 Jan;6(16):1782-9. doi: 10.4236/ce.2015.616181

3. Hartmann AC, Cruz PD. Interactive mechanisms for teaching dermatology to medical students. Arch Dermatol. 1998 Jun;134(6):725-8.
4. Teherani A, O'Sullivan P, Aagaard EM, Morrison EH, Irby DM. Student perceptions of the one minute preceptor

- and traditional preceptor models. *Med Teach*. 2007 May;29(4):323-7. doi: 10.1080/01421590701287988
5. Thistlethwaite JE, Davies D, Ekeocha S, Kidd JM, MacDougall C, Matthews P, et al. The effectiveness of case based learning in health professional education. A BEME systematic review: BEME Guide No. 23. *Med Teach*. 2012;34(6):e421-44. doi: 10.3109/0142159X.2012.680939
6. Srinivasan M, Wilkes M, Stevenson F, Nguyen T, Slavin S. Comparing problem based learning with case based learning: effects of a major curricular shift at two institutions. *Acad Med*. 2007 Jan;82(1):74-82. doi: 10.1097/01.ACM.0000249963.93776.aa
7. Irby M. Teaching and learning in ambulatory care settings: a thematic review of the literature. *Acad Med*. 1995 Oct;70(10):898-931.
8. Neher JO, Gordon KC, Meyer B, Stevens N. A five-step «microskills» model of clinical teaching. *J Am Board Fam Pract*. 1992 Jul-Aug;5(4):419-24.
9. Pascoe JM, Nixon J, Lang VJ. Maximizing teaching on the wards: review and application of the One Minute Preceptor and SNAPPS models. *J Hosp Med*. 2015 Feb;10(2):125-30. doi: 10.1002/jhm.2302.
10. McGee SR, Irby DM. Teaching in the outpatient clinic. *J Gen Intern Med*. 1997 Apr;12 Suppl 2:S34-40.
11. Wolpaw TM, Wolpaw DR, Papp KK. SNAPPS: a learner-centered model for outpatient education. *Acad Med*. 2003 Sep;78(9):893-8.
12. Cunningham AS, Blatt SD, Fuller PG, Weinberger HL. The Art of Precepting: Socrates or Aunt Minnie? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999 Feb;153(2):114-6.
13. Regehr G, Cline J, Norman GR, Brooks L. Effect of processing strategy on diagnostic skill in dermatology. *Acad Med*. 1994 Oct;69(10 Suppl):S34-6.

Submitted 04.10.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Adaskevich U.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru – Адаскевич Владимир Петрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: vitebsk.derma@mail.ru – Uladzimir P. Adaskevich.

РОЛЬ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ И СОЦИАЛЬНО-ЛИЧНОСТНЫХ КАЧЕСТВ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ СО СРЕДНИМ СПЕЦИАЛЬНЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ

ЛАПТИЕВА Л.Н.¹, РУБЛЕВСКАЯ Е.И.², ДИВАКОВА Т.С.³, ЛОБАН Д.С.⁴

¹Полесский государственный университет, г. Брест, Республика Беларусь

²Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер, г. Гомель, Республика Беларусь

³Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

⁴Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 92-98.

THE ROLE OF PROFESSIONAL AND SOCIAL-PERSONAL QUALITIES IN THE PRACTICAL ACTIVITY OF MEDICAL WORKERS WITH SPECIALIZED SECONDARY EDUCATION

LAPTIEVA L.N.¹, RUBLEVSKAYA E.I.², DIVAKOVA T.S.³, LOBAN D.S.⁴

¹Polesky State University, Brest, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Gomel, Republic of Belarus

³Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

⁴Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):92-98.

Резюме.

Успешность профессиональной деятельности и профессиональной адаптации медицинских работников определяется не только наличием у них профессиональных знаний и умений, но и умениями реализовывать эти знания и умения в своей практической деятельности за счет развития профессиональных и личностных качеств. Преподаватели и учащиеся медицинского колледжа придают большую значимость наличию и разнообразию профессиональных качеств в деятельности специалиста в сравнении с сотрудниками учреждений здравоохранения.

Цель исследования – провести оценку роли профессиональных и социально-личностных качеств в практической деятельности медицинских работников со средним медицинским образованием и для будущей практической деятельности по мнению учащихся выпускных групп медицинского колледжа.

Материал и методы. Мотивационно анкетировано 335 человек: 202 медицинских работника со средним медицинским образованием; 31 преподаватель медицинского колледжа; 102 учащихся медицинского колледжа. Респондентам предлагалось оценить по степени значимости 11 профессиональных и социально-личностных качеств и параметров в деятельности медицинского работника от «0» до «2» баллов. Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты. Среди респондентов «работоспособность» и «состояние здоровья» признаны наиболее важными параметрами в профессиональной деятельности. Также для успешной профессиональной деятельности медработников, по мнению преподавателей колледжа, важны: память, моторные свойства, волевые качества, внимание, речевые способности, коммуникативные способности. Обучающиеся по специальности «Лечебное дело» отдали приоритет таким характеристикам, как «мышление», «организаторские способности», «волевые качества», «речевые способности». Обучающиеся по специальности «Сестринское дело» отметили важность характеристики «моторные свойства» (способность к совершению быстрых определенных движений).

Закключение. Развитие профессиональных и социально-личностных качеств медицинских работников при обучении в медицинском колледже и их учет при распределении на конкретные рабочие места являются одним из факторов долговременности пребывания на рабочих местах и высокой эффективности трудовой деятельности.

Ключевые слова: профессиональные и социально-личностные качества, эффективность трудовой деятельности, средний медицинский работник, медицинский колледж.

Abstract.

The success of professional activity and professional adaptation of medical workers is determined not only by the availability of professional knowledge and skills, but also by the ability to realize this knowledge and skills in their practical activities at the expense of developing professional and personal qualities. Teachers and students of medical college attach great importance to the availability and diversity of professional qualities in the activities of a specialist in comparison with the staff members of health care institutions.

Objectives. To assess the role of professional and social-personal qualities in the practical activity of medical workers with specialized secondary education and for future practical work in the opinion of final-year students of the medical college.

Material and methods. A survey of 335 persons: 202 medical workers with specialized secondary education, 31 medical college teachers, 102 students of the medical college was conducted. Respondents were asked to assess in accordance with the degree of their significance 11 professional and social-personal qualities and parameters in the practice of medical workers from «0» to «2» points. The statistical analysis of the data obtained was made with the help of «Statistica 6.0» program.

Results. Such parameters as «health status» and «performance» have been recognized as the most important professional qualities by the respondents. In the judgement of the teachers the following qualities: «memory», «motor properties», «strong will», «attention», «verbal abilities», «communicative skills» are also very important for the medical workers in order to be successful. Students of the speciality «General medicine», in addition to universal professional qualities, gave preference to such characteristics as «thinking», «organizational skills», «strong-will», «verbal abilities», future nurses gave priority to the characteristic «motor properties» (the ability to quickly perform certain manipulations).

Conclusions. The development of health workers' professional and social-personal qualities during their study in medical colleges and taking them into account while getting job appointment by them are one of the factors of long-term stay in the work place and high efficiency of their work.

Key words: professional and social-personal qualities, efficiency of working activity, worker with secondary medical education, medical college.

Наличие определенных личностных качеств у медицинских работников является одним из условий их успешной профессиональной деятельности и скорейшей адаптации на рабочих местах. Важно не только формирование профессиональных знаний и умений, но и развитие личностных качеств морально-нравственной сферы индивидуума [1, 2].

Под профессионально важными качествами принято понимать ряд качеств субъекта, включенных в процесс деятельности и обеспечивающих ее успешность. Так, А.В. Карпов считает, что профессионально важные качества – это индивидуальные свойства субъекта деятельности, которые необходимы и достаточны для ее реализации на нормативно заданном уровне [3]. Согласно В.Д. Шадрикову, профессионально важными качествами могут выступать свойства нервной системы, особенности психических процессов, личностные особенности, характеристики направленности, знания и убеждения, а также другие качества личности. Профессионально важные качества выступают в роли тех внутренних условий, через которые преломляются внешние воздействия и требования деятельности. Они являются узловым моментом формирования психологической системы деятельности [4].

Формирование кадров начинается в стенах медицинского учреждения образования, затем на первых рабочих местах, при перемещении на разные должности и основывается на принципах единства, взаимосвязи, последовательности и непрерывности мероприятий. Актуальным является изучение и развитие личностных качеств, важных для повседневной профессиональной деятельности. Е.А. Климов утверждает, что труд эффективен, если личностные особенности субъекта труда соответствуют требованиям профессии [5]. Согласно М.В. Григорьевой, профессионально важные качества представляют собой отдельные динамические черты личности, способствующие успешному овладению этой профессией [6].

Успешность периода адаптации к медицинской профессии определяется индивидуально-психологическими свойствами и характеристиками личности, соответствием этих характеристик и свойств избранному виду профессиональной деятельности, межличностными отношениями в трудовом коллективе [7, 8]. Важно наличие гуманизма, чувства долга, альтруизма. Дефекты речи, замкнутость, медлительность, равнодушие к людям являются противопоказаниями к медицинской деятельности.

В настоящее время перед медицинскими колледжами стоит задача по индивидуальному развитию способностей личности [5, 9-11]. В связи с этим исследование индивидуально-психологических личностных качеств медработников, необходимых для успешной профессиональной деятельности и профессиональной адаптации, приобретает первостепенное значение. Для более качественного кадрового обеспечения медицинскими работниками УЗ необходимо учитывать профессиональные и личностные качества при направлении выпускников медицинских колледжей на первые рабочие места.

Целью настоящей работы явилась оценка роли профессиональных и социально-личностных качеств в практической деятельности медицинских работников со средним медицинским образованием и для будущей практической деятельности учащихся выпускных групп медицинского колледжа.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 335 человек: 68 сотрудников УЗ «Мозырская центральная городская поликлиника» и УЗ «Калинковичская центральная районная больница» из числа администрации, старших и наиболее опытных медицинских сестер; 134 медицинских работника УЗ, проходивших повышение квалификации на базе УО «Мозырский государственный медицинский колледж»; 31 преподаватель УО «Мозырский государственный медицинский колледж»; 27 обучающихся по специальности «Лечебное дело» и 75 обучающихся по специальности «Сестринское дело» УО «Мозырский государственный медицинский колледж».

Использованы методы исследования: анализ документации, мотивационное анкетирование, наблюдение, опрос, шкалирование, анализ программ подготовки медицинских работников со средним медицинским образованием, метод экспертных оценок, статистические методы.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Statistica v6.0 Multilingual, регистрационный № 31415926535897). Сравнение качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 . При сравнении двух групп, когда учитывалось более двух качественных признаков, использовался критерий χ^2 . Критический уровень значи-

мости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Результаты анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Подготовка медицинских работников среднего звена для УЗ Республики Беларусь осуществляется медицинскими колледжами по следующим специальностям: «Сестринское дело», квалификация «медицинская сестра»; «Лечебное дело» квалификация «фельдшер-акушер»; «Медико-профилактическое дело», квалификация «фельдшер-гигиенист, эпидемиолог»; «Медико-реабилитационное дело», квалификация «инструктор по лечебной физкультуре. Медицинская сестра по массажу»; «Медико-диагностическое дело», квалификация «фельдшер-лаборант» и др.

К специалистам каждой квалификации в зависимости от типа УЗ (поликлиника, диспансер, амбулатория врача общей практики, больница скорой медицинской помощи, родильный дом и др.) в ходе профессионального становления предъявляются определенные профессиональные и личностные требования.

Важные качества личности для профессии определяются следующими параметрами:

- уровень физического и психического здоровья (определяет уровень работоспособности личности). При поступлении в медицинский колледж состояние здоровья определяется медицинской комиссией;
- квалификация работника (медицинские знания, навыки и умения, предусмотренные программой обучения). Отражается квалификационной характеристикой;
- индивидуально-психологические особенности личности.

В ходе исследования оценку роли профессиональных и социально-личностных качеств для медицинских работников определяли по результатам анкетирования сотрудников УЗ, преподавателей медицинского колледжа. В итоге были определены 11 профессиональных и социально-личностных качеств и параметров: внимание, наблюдательность, память, мышление, коммуникативные способности, организаторские способности, моторные, волевые, речевые свойства, работоспособность, состояние здоровья.

Респондентам предлагалось оценить по степени значимости 11 профессиональных и социально-личностных качеств и параметров в дея-

тельности медицинского работника от «0» до «2» баллов:

0 баллов – качество безразлично для конкретного вида профессиональной деятельности;

1 балл – качество желательно;

2 балла – качество необходимо для успешной профессиональной деятельности.

Результаты анкетирования приведены в таблицах 1 и 2. Максимально возможная общая сумма баллов на одного респондента составила 22 (100%).

Проведенный анализ результатов анкетирования показал, что максимальная сумма баллов для сотрудников УЗ составила 404, для преподавателей медицинского колледжа – 62. По мнению средних медицинских работников, наи-

более важными профессиональными и социально-личностными качествами и параметрами при трудовой деятельности медицинского работника со средним специальным образованием являются состояние здоровья (97,5%), работоспособность (87,1%), память (81,9%), внимание (73,8%) и мышление (72,3%). В меньшей степени оценена важность наличия организаторских способностей и волевые качества. По мнению преподавателей медицинского колледжа, важны состояние здоровья (100%), память (96,8%), внимание (88,7%), работоспособность (88,7%), моторные свойства (83,9%), речевые способности (82,3%). Итак, преподаватели колледжа значимо чаще оценивали более высокими баллами следующие качества для успешной профессиональной деятельности

Таблица 1 – Степень важности профессиональных качеств для средних медицинских работников и преподавателей медицинских колледжей

Профессиональные качества и параметры	Сумма баллов, (%)	
	Сотрудники УЗ (n=202)	Преподаватели колледжа (n=31)
Внимание	298 (73,8)	55 (88,7) *
Наблюдательность	265 (65,6)	47 (75,8)
Память	331 (81,9)	60 (96,8) *
Мышление	292 (72,3)	48 (77,4)
Коммуникативные способности	252 (62,4)	48 (77,4) *
Организаторские способности	203 (50,2)	35 (56,5)
Моторные свойства	243 (60,1)	52 (83,9) *
Волевые качества	210 (51,9)	46 (74,2) *
Речевые свойства	264 (65,3)	51 (82,3) *
Работоспособность	352 (87,1)	55 (88,7)
Состояние здоровья	394 (97,5)	62 (100,0)

Примечание: значимость различий между группами по χ^2 : * – $p < 0,05$.

Таблица 2 – Степень важности профессиональных качеств для учащихся медицинских колледжей

Профессиональные качества и параметры	Сумма баллов, (%)	
	Специальность «Лечебное дело» (n=27)	Специальность «Медицинские сестры» (n=75)
Внимание	47 (87,0)	130 (86,7)
Наблюдательность	45 (83,3)	124 (82,7)
Память	52 (96,3)	146 (97,3)
Мышление	50 (92,6) *	98 (65,3)
Коммуникативные способности	46 (85,2)	118 (78,7)
Организаторские способности	39 (72,2) *	85 (56,7)
Моторные свойства	42 (77,7)	127 (84,7)
Волевые качества	47 (87,0) *	97 (64,7)
Речевые свойства	44 (81,5) *	101 (67,3)
Работоспособность	47 (87,0) *	101 (67,3)
Состояние здоровья	52 (96,3)	140 (93,3)

Примечание: значимость различий между группами по χ^2 : * – $p < 0,05$.

медработников: память ($p<0,05$), моторные свойства ($p<0,05$), волевые качества ($p<0,05$), внимание ($p<0,05$), речевые способности ($p<0,05$), коммуникативные способности ($p<0,05$).

Результаты анкетирования показали, что для обучающихся по специальности «Лечебное дело» максимальная сумма баллов степени важности профессиональных и социально-личностных качеств и параметров составила 54 балла, для обучающихся по специальности «Медицинская сестра» 150 баллов. Имели место значимые отличия в оценке отдельных показателей профессиональных качеств учащимися разных специальностей. Анализ ответов будущих фельдшеров-акушеров показал, что наиболее важными для своей профессиональной деятельности в будущем они считают состояние собственного здоровья (96,3%), память (96,3%), мышление (92,6%), внимание (87,0%), работоспособность (87,0%), волевые качества (87,0%), коммуникативные способности (85,2%), наблюдательность (83,3%), речевые свойства (81,5%). Будущие медицинские сестры в своих ответах отметили как наиболее значимые: память (97,3%), состояние здоровья (93,3%), внимание (86,7%), моторные свойства (84,7%), наблюдательность (82,7%). Более низкими баллами оценены организаторские способности (56,7%), волевые качества (64,7%), мышление (65,3%), работоспособность (67,3%), речевые свойства (67,3%). Так, обучающиеся по специальности «Лечебное дело» значимо чаще указывали на важность таких характеристик, как мышление ($p<0,05$), организаторские способности ($p<0,05$), волевые качества ($p<0,05$), речевые способности ($p<0,05$), работоспособность ($p<0,05$). Важность в медицинской профессии коммуникативных способностей отметили и будущие фельдшера-акушеры (85,2%), и медицинские сестры (78,7%) при $p>0,05$. Важный показатель «моторные свойства» составил 84,7% у будущих медицинских сестер и несколько ниже (77,7%) у будущих фельдшеров-акушеров ($p>0,05$). Об-

учающие по специальности «Сестринское дело» считали, что показатель «работоспособность» не имеет приоритетного значения (67,3%) и отметили важность «моторных свойств» (способность к совершению быстрых определенных движений) (84,7%, при $p>0,05$). В целом учащиеся медицинского колледжа считали, что все предложенные в анкете характеристики важны в их будущей профессиональной деятельности.

Примечательно, что наличие «организаторских способностей» не выделили в приоритет ни сотрудники учреждений здравоохранения (50,2%), ни преподаватели медицинского колледжа (56,5%), ни будущие медицинские сестры (56,7%). Будущие фельдшера-акушеры отметили важность «организаторских способностей» значимо чаще (72,2%, при $p<0,05$).

Развитие личностных качеств учащихся на протяжении всего периода обучения привело к положительным результатам, отмечалось снижение оттока молодых специалистов из профессии после распределения и необходимого срока отработки. Данные о профессионально-личностных качествах выпускников были направлены в учреждения здравоохранения Гомельской области для более качественного укомплектования отрасли медицинскими кадрами. Ввиду разнообразия должностей медицинских работников, в учреждениях здравоохранения молодые специалисты направлялись на конкретные рабочие места с учетом персональных профессионально-личностных характеристик, предоставленных медицинским колледжем. Частота закрепления молодых специалистов на первых рабочих местах после обязательной 2-годичной отработки с 2012 года представлена в таблице 3. Как видно из нее, отмечено снижение оттока молодых специалистов из профессии после распределения и обязательного срока отработки с 2012 по 2016 годы в 7,7 раза. По мнению администрации УЗ, в 75% случаев профессиональная подготовка выпускников признана «хорошей» и «удовлетвори-

Таблица 3 – Частота закрепления на первом рабочем месте молодых специалистов медицинских сестер и фельдшеров-акушеров

Годы	Закрепление на рабочем месте молодого специалиста (n)	Уволилось (n)
2012	108 (100%)	35 (32,4%)
2013	125 (100%)	36 (28,3%)
2014	134 (100%)	19 (13,8%)
2015	155 (100%)	6 (4,1%)
2016	142 (100%)	6 (4,2%)

тельной». Наиболее проблемным остался аспект проведения профессионального отбора абитуриентов при поступлении в учреждение образования с последующим распределением выпускника на конкретное рабочее место.

Заключение

1. Преподаватели медицинских колледжей отмечают важность разнообразия профессиональных качеств для профессии «медицинский работник» и в своей трудовой деятельности руководствуются этим принципом. Однако сотрудники учреждений здравоохранения со средним медицинским образованием отмечают в своей трудовой деятельности важность таких качеств, как состояние здоровья, работоспособность, память, внимание и мышление.

2. Наиболее важными для успешной профессиональной деятельности, по мнению большинства респондентов, отмечены «состояние здоровья» и «работоспособность», в то же время «организаторские способности» не были выделены в ранг значимо важных для реализации в медицинской профессии как средними медицинскими работниками, преподавателями колледжа, так и будущими медицинскими сестрами.

3. Обучающиеся по специальности «Лечебное дело», кроме указанных как наиболее важные профессиональные качества, отдали приоритет таким характеристикам, как «мышление», «организаторские способности», «волевые качества», «речевые способности». Обучающиеся по специальности «Сестринское дело» отметили важность «моторных свойств».

4. Развитие профессиональных и социально-личностных качеств медицинских работников при обучении в медицинском колледже и их учет при распределении на конкретные рабочие места

являются одним из факторов долговременности пребывания на рабочих местах и высокой эффективности трудовой деятельности.

Литература

1. Кухарчук, А. М. Человек и его профессия / А. М. Кухарчук, В. В. Лях, А. Б. Широкова. – Минск : Современное слово, 2006. – 544 с.
2. Лаптиева, Л. Н. Проблема профессиональной адаптации выпускников медицинских колледжей и перспективы ее решения / Л. Н. Лаптиева, Е. И. Рублевская, Т. С. Дивакова // Мед. новости. – 2013. – № 11. – С. 48–51.
3. Общая психология : учебник / под общ. ред. А. В. Карпова. – М. : Гардарики, 2005. – 232 с.
4. Шадриков, В. Д. Профессиональные способности / В. Д. Шадриков – М. : Унив. книга, 2010. – 320 с.
5. Климов, Е. А. Психология профессионального самоопределения : учеб. пособие для студентов высш. пед. учеб. заведений / Е. А. Климов. – М. : Академия, 2004. – 304 с.
6. Григорьева, М. В. Психология труда : конспект лекций / М. В. Григорьева. – М. : Высш. образование, 2006. – 192 с.
7. Rowson, R. An introduction to ethics for nurses / R. Rowson. – Harrow : Scutari Press, 1990.
8. Code of professional conduct for the nurse, midwife and health visitor / United Kingdom Central Council for Nursing, Midwifery and Health Visiting. – 3rd ed. – London : UKCC, 1992.
9. Витовская, Г. Н. Развитие личностных качеств учащихся медицинского колледжа, как основа профессиональной деятельности / Г. Н. Витовская, Е. И. Рублевская // Современные проблемы общественного здоровья и здравоохранения : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, 21 окт. 2016 г. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 29–32.
10. Васильева, Л. А. Компетентностная модель выпускника медицинского колледжа / Л. А. Васильева // Проблемы и перспективы развития образования : материалы Междунар. заоч. науч. конф., Пермь, апр. 2011 г. – Пермь : Меркурий, 2011. – Т. 2. – С. 7–9.
11. Динамика коммуникативных умений выпускников медицинских колледжей в ходе профессиональной адаптации / Л. Н. Лаптиева [и др.] // Мед. новости. – 2014. – № 11. – С. 91–95.

Поступила 26.11.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Kukharchuk AM, Lyakh VV, Shirokova AB. The man and his profession. Minsk, RB: Sovrem slovo; 2006. 544 p. (In Russ.)
2. Laptieva LN, Rublevskaya EI, Divakova TS. The problem of professional adaptation of medical college graduates and the prospects of its solution. Med Novosti. 2013;(11):48-51. (In Russ.)
3. Karpov AV, red. General psychology: uchebnik. Moscow, RF: Gardariki; 2005. 232 p. (In Russ.)

4. Shadrikov VD. Professional ability. Moscow, RF: Univ kniga; 2010. 320 p. (In Russ.)
5. Klimov EA. Psychology of professional self-determination: ucheb posobie dlia studentov vyssh ped ucheb zavedenii. Moscow, RF: Akademiia; 2004. 304 p. (In Russ.)
6. Grigor'eva MV. Work psychology: konspekt lektsii. Moscow, RF: Vyssh obrazovanie; 2006. 192 p. (In Russ.)
7. Rowson R. An introduction to ethics for nurses. Harrow: Scutari Press; 1990.
8. United Kingdom Central Council for Nursing, Midwifery and Health Visiting. Code of professional conduct for the

- nurse, midwife and health visitor. 3rd ed. London: UKCC; 1992.
9. Vitovskaya GN, Rublevskaya EI. Development of personal qualities of students of medical college as a basis for professional activity. V: *Sovremennye problemy obshchestvennogo zdorov'ia i zdravookhraneniia: sb materialov nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem*, 21 okt 2016 g. Grodno, RB: GrGMU; 2016. P. 29-32. (In Russ.)
10. Vasil'yeva LA. Competent model of a medical college graduate. V: *Problemy i perspektivy razvitiia obrazovaniia: materialy Mezhdunar zaoch nauch konf*, Perm', apr 2011 g. Perm', RF: Merkurii; 2011. T 2. P. 7-9. (In Russ.)
11. Laptieva LN, Rublevskaya EI, Divakova TS, Ampilova NV. Dynamics of communication skills of medical college graduates in the course of professional adaptation. *Med Novosti*. 2014;(11):91-95. (In Russ.)

Submitted 26.11.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Лаптиева Л.Н. – к.п.н., доцент кафедры оздоровительной и адаптивной физической культуры, Полесский государственный университет;

Рублевская Е.И. – к.м.н., главный врач Гомельского областного клинического кожно-венерологического диспансера;

Дивакова Т.С. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Лобан Д.С. – студентка 3 курса лечебного факультета, Гомельский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Laptieva L.N. – Candidate of Pedagogical Sciences, associate professor of the Chair of Health-Improvement & Adaptation Physical Training, Polesky State University;

Rublevskaya E.I. – Candidate of Medical Sciences, head doctor of Gomel Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary;

Divakova T.S. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Obstetrics & Gynecology of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Loban D.S. – the third-year medical student, Gomel State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК. E-mail: prof_dts@mail.ru – Дивакова Татьяна Семеновна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Obstetrics & Gynecology of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: prof_dts@mail.ru – Tatyana S. Divakova.

ДИФФУЗНО-ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ САРКОИДОЗ КОЖИ БЕКА

КОЗИН В.М., КОЗИНА Ю.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 99-103.

BOECK'S DIFFUSE-INFILTRATIVE SARCOIDOSIS OF THE SKIN

KOZIN V.M., KOZINA Y.V.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(1):99-103.

Резюме.

Клиническое наблюдение пациента 55 лет, с бляшкой на левой голени, получение биопсии и патоморфологического материала из очага поражения на кожный саркоидоз. Учитывая перенесенный малый инфаркт головного мозга, наличие сахарного диабета 2 типа, нетоксичного узловатого зоба, гиперхолестеремии и стеатогепатоза установлен диагноз: «Диффузно-инфильтративный кожный саркоидоз Бека». По наличию осложнений пациенту 55 лет может быть назначено: преднизолон (метилпреднизолон) 20-30 мг/сут., возможно в комбинации с плаквенилом (200 мг/сут.) и топическое применение кортикостероидов 1 группы, CO₂-лазера, диатермокоагуляция, криотерапия жидким азотом.

При длительном терапевтическом лечении необходим постоянный скрининг периферической крови, контроль биохимии крови (кальций, печеночные ферменты), УЗИ органов брюшной полости, наблюдение ряда врачей-специалистов.

Ключевые слова: саркоидоз кожи, диагноз, лечение, наблюдение.

Abstract.

Clinical observation of the patient aged 55 years with a plaque on the left shin, receiving biopsy and pathomorphological material from the lesion focus detected cutaneous sarcoidosis. Taking into consideration minor cerebral infarction in the anamnesis, the presence of type 2 diabetes mellitus, non-toxic nodular goiter, hypercholesteremia and steatohepatosis, the diagnosis: Boeck's diffuse-infiltrative sarcoidosis of the skin was made.

In the presence of complications the following treatment can be prescribed to the patient: prednisolone (methylprednisolone) 20-30 mg / day, possibly in the combination with plaquenil (200 mg / day) and topical application of group 1 corticosteroids, CO₂ laser, diathermocoagulation, cryotherapy with liquid nitrogen.

Long-term internal treatment requires constant screening of peripheral blood, blood biochemistry (calcium, liver enzymes) control, ultrasound investigation of the abdominal cavity organs, and observation of a number of medical specialists.

Key words: skin sarcoidosis, diagnosis, treatment, observation.

Саркоидоз (С), или болезнь Бенье-Бека-Шауманна (sarx – мясо, ides – подобный), – хроническое полисистемное заболевание неясной этиологии, основу которого составляет образование воспалительных эпителиоидноклеточных гранул без их казеозного распада. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются прикорневые лимфоузлы и легкие, реже глаза, пе-

чень, селезенка, кости кистей и стоп, нервная система. Кожа поражается у 20-50% пациентов [1]. Заболевание выявляется повсеместно у мужчин и женщин, с пиком в возрасте после 20 и 50 лет, несколько чаще у лиц негроидной расы, скандинавов; известны его немногочисленные семейные случаи [2-4].

В этиологии предполагается роль мико-

бактерий, вирусов, хламидий пневмонии, минеральных пылей, продуктов от сгорания дерева. Пожарные имеют повышенный риск развития саркоидоза [2]. Однако точная природа возможных антигенов саркоидоза до сих пор не установлена. К типичным вариантам С относят также кожный инфильтративно-диффузный саркоидоз Бека [1]. При С выявляются слабые и отрицательные реакции на туберкулин, которые трансформируются в положительные при успешной терапии с противотуберкулезными препаратами [5].

Патогенез предполагает, что неизвестный антиген, обработанный макрофагами или дендритическими клетками, презентруется посредством Т-клеточного рецептора Т-лимфоцитам при участии молекул МНС 2 типа. При этом взаимодействии высвобождается ряд цитокинов и лимфокинов Т-хелперами первой их субпопуляции, что сопровождается пролиферацией Т-клеток, моноцитов и макрофагов, образующих очаги гранулематозного воспаления. Важную роль в последовательном развитии указанного иммунологического процесса отводят увеличению интерлейкина-12, интерферона- γ , интерлейкина-2, фактору некроза опухолей- α и интерлейкину-1 β , активирующих макрофаги с гигантскими формами. При саркоидозе определяют гормональные сдвиги, нарушения иммунного статуса, выявляют кальциемию, кальциурию [4]. Появление иммунных эффекторных клеток обеспечивает неспецифический воспалительный ответ [2].

Показано, что образование CD4+ рецепторов пептидов в этнических группах приводит к неблагоприятным прогнозам и клиническим проявлениям саркоидоза [2].

Лабораторные и инструментальные исследования при системном и диссеминированном кожном саркоидозе отмечают в крови: гиперпротеинемию, гиперглобулинемию, гиперкальцемию, повышение содержания щелочных фосфатов [2-4].

Рентгенография: легких (их сетчатость, множественные очаговые затемнения); внутригрудных лимфоузлов (увеличение, уплотнение); костей (очаги разрежения – псевдокистозный остит).

УЗИ внутренних органов: нередко увеличение печени, селезенки; поражение глаз, генерализованная лимфаденопатия, поражения сердца и других органов [2, 4].

Необходимо провести исследования на генитальные инфекции (хламидии, уреаплазмы) [2].

При гистологии кожного саркоидоза выявляется неказеозная гранулема, состоящая из эпителиоидных клеток с примесью клеток Лангханса и лимфоцитов. Обнаруживаются включения Шауманна – астероидные тельца в крупных гистиоцитах; встречаются явления фибриноидного некроза. В стадии регресса – явления гиалиноза [3, 4].

Для диагностики С важны также данные клинической картины, подтвержденные биопсией кожи и лимфоузлов. Положительные, слабоположительные или отрицательные результаты туберкулиновых проб; положительный тест Никерсона-Квейма (гранулема саркоидоза) – при введении внутрикожно на предплечье 10% суспензии содержимого очага через 3 недели образование кожной гранулемы саркоидоза [3, 4].

Необходимы данные определенных лабораторных и инструментальных исследований (вовлечение внутренних органов, лимфоузлов) [2, 4].

Учитывая периодические обращения пациентов с кожными клиническими проявлениями, схожими с аналогичными при саркоидозе, авторы приводят описание результатов наблюдения за пациентом К., 55 лет, с бляшечным образованием на левой голени.

Материал и методы

На консультативный прием кафедры ВГМУ обратился пациент К., 55 лет из Новополюцка. Пациент в течение 2-х месяцев предъявляет жалобы на образование бляшки в области левой голени. Очаг с четкими границами, отмечается инфильтрация и гиперемия. Пациента беспокоит зуд в области поражения. Проходил лечение по месту жительства с диагнозом «Инфекционный дерматит левой голени» (с 12.07.16 г.). Было проведено лечение: глюконат кальция в/в, хлоропирамин в/м, цефтриаксон в/м; доксициклин; на очаг назначали пасту Григорьева, мази синаф, гиоксизон, целестодерм.

После проведенного лечения: специфический очаг, расположенный на голени пациента в размерах не уменьшился, инфильтрация и гиперемия сохраняются.

Результаты и обсуждение

Дерматологические исследования: на передней поверхности левой голени пациента рас-

полагается очаг в виде красновато-коричневой бляшки с четкими границами, размером 6х8 см; на ее поверхности хорошо видны и пальпируются два узловатых полупрозрачных элемента, а остальная поверхность бляшки представлена слившимися мелкопапулезными элементами (рис. 1). Пациент отмечает частичный умеренный зуд в области высыпаний.



Рисунок 1 – Красновато-коричневая бляшка на передней поверхности левой голени размером 6х8 см, образованная слившимися папулезными элементами сыпи. Стрелками отмечены 2 возвышающихся элемента на ее поверхности.

При диаскопии элемент приобретает желто-бурый цвет – симптом «яблочного желе», видны вкрапления желто-золотистых точек – феномен «пылинок».

Анамнез: у пациента не наблюдается проявлений общей лихорадки, повышенного потоотделения в ночное время, недомогания и потери веса. Рубцовых изменений ткани бляшки не наблюдается. Волосистая часть головы, ногтевые пластинки, слизистая оболочка полости рта в процесс также не вовлечены.

Дополнительных кожных патологий в виде ихтиоза, эритродермии, кольцевидные и фолликулоподобные элементы, псориазиформных, гипопигментированных и бородавчатых изменений, блестящего лишая и эритем, поражения *repiis* не выявлено.

Не обнаружено системного поражения узловатой эритемы с двухсторонним лимфангитом, артралгиями и лихорадкой (синдром Лефгрена). Сочетанных клинических симптомов поражения легких (одышка, кашель, боль в грудной клетке, свистящие хрипы) – нарушения легочной функции (КТ, рентгенография) – не выявлено. Нет убедительных данных о прикорневом лимфадено-

ните (возможен у 85% пациентов) и легочных инфильтратах (до 60% случаев).

Результаты биопсии у пациента К.: выявление неказеозной гранулемы из эпителиоидных клеток с примесью клеток Лангханса и лимфоцитов, включений астероидных телец в крупных гистиоцитах; явлений гиалиноза может указывать на диффузно-инфильтративный (бляшечный) саркоидоз Бека левой голени.

Тест Никерсона-Квейма не проводился (внутрикожное введение 10% суспензии саркоидной ткани элемента. Через 3 недели образуется узелок с характерной саркоидной структурой).

ИФА ВИЧ, ИФА трепонем – отрицательные в октябре 2016 г.

Общий анализ мочи и крови без особенностей. Со стороны биохимического анализа крови – увеличение АЛТ до 77,5 Е/л; АСТ до 51,6 Е/л; GGT – 59 Е/л. Гормоны щитовидной железы – ТТГ (тиреотропный гормон) – 4,54 мк МЕ/мл (увеличен после 3,5 мк МЕ/мл в норме). УЗИ ОБП – стеатогепатит, диффузные изменения поджелудочной железы. УЗИ щитовидной железы – признаки узловатых образований. Рентгенография грудной клетки и другие исследования легочной патологии не выявили.

Сопутствующие заболевания: АГ 2 ст., риск 4. Малый инфаркт головного мозга в правой каротидной системе артерий при церебральном атеросклерозе. Сахарный диабет 2 типа, компенсация. Нетоксический многоузловой зоб. Гиперхолестеремия, стеатогепатоз.

Диссеминированное и системное поражение систем и тканей при поражении саркоидозом наблюдаются следующие изменения у пациентов.

Глаза: увеит, катаракта, глаукома, конъюнктивит, поражение слезных желез, неврит глазного нерва – синдром Херфорта [2].

Гепатомегалия (15-25% случаев): повышение уровня сывороточной щелочной фосфатазы, нарушение функции печени, гипербилирубинемия, возможен билиарный цирроз, портальная гипертензия [2].

Сердце (50% случаев): нарушение ритма и функции левого желудочка, сердечная недостаточность, возможна внезапная смерть в результате гранулем миокарда [2].

Нервная система: черепно-мозговые невротии (лицевой нерв), в головном и спинном мозге возможны объемные образования, асептический менингит, невротии [2].

Верхние дыхательные пути: SURT, озно-

бленная волчанка. Саркоидоз – фермент 1-α гидроксилазы витамина Д вызывает кальциемию и гиперкальциурию и нефролитиазу [2]. Тромбоцитопения связана с вовлечением костного мозга, тромбоцитопеническая пурпура – с гипергаммаглобулиемией.

Различные саркоидные гранулемы активируют ангиотензинпревращающий фермент (с АПФ), имеющий дополнительный диагноз саркоидоза. Возможен механизм захвата галлия G7 при гранулематозном саркоидозе [2].

Химиопрепараты при лечении системного саркоидоза воздействуют на воспалительный процесс в гранулемах, не влияя на их фиброзные изменения [2].

Патоморфологические изменения в очаге саркоидоза в научной литературе. Эпителиоидная гранулема в очаге состоит из неказеозного воспаления из группы мононуклеаров, окруженных небольшим количеством лимфоцитов. Слившиеся мононуклеары образуют гигантские клетки. Центральный фибриноидный некроз может быть также при туберкулезе, микотических инфекциях, васкулитах, которые необходимо окрашивать и исследовать при микобактериях и грибах [2].

При саркоидозе менее выражена воспалительная реакция при грибковидном микозе; выраженный мучительный зуд и наличие системных поражений и гистология очага при Т-клеточной лимфоме [1].

При красной волчанке наблюдается наличие фолликулярного гиперкератоза, плотность пораженной кожи; при саркоидозе образуется феномен «пылинок» и наличие патоморфологической структуры [1].

При сенсibilизации цирконием и местных травм в дифференциальной диагностике в подобных случаях важен анамнез и обследование на системность заболевания саркоидозом [1, 4].

Патологические изменения: туберкулез типичный и атипичный, микотические инфекции, на инородные тела (бериллий, цирконит, татуировки и др.), ревматоидные узлы, лимфоплазия, лимфома, красная волчанка, кольцевидная гранулема, лепра, сифилис и др. [2, 5].

Диагностика: клиническая картина, гистология неказеозных гранул и наличие других заболеваний с гранулемами. Диагноз саркоидоза не всегда может быть выставлен с полной уверенностью. Солитарные кожные гранулемы не явля-

ются точным саркоидозом, что предполагает и другие поражения заболевания саркоидозом [2].

Течение и прогноз: Ремиссия часто развивается и поддерживается (60-90% случаев) в течение 6 месяцев и может длиться до 2-5 лет. Прогноз при саркоидозе лимфоузлов обычно благоприятен. При наличии кожных очагов могут разрушаться хрящи и кости при ознобленной волчанке.

Обычно при системном саркоидозе летально поражаются преимущественно легкие, подвергаются изменению сердце и ЦНС. При саркоидозе кожи, тяжелых летальных изменений внутренних органов, как правило, не происходит.

Лечение диффузно-инфильтративного саркоидоза. Кожный саркоидоз и обязательно ознобленная волчанка могут улучшаться при продолжительности применения кортикостероидов (топических) 1 класса, введения в очаг саркоидоза триамцинолона. Возможно также применение топического такролимуса [2].

В целом кортикостероиды назначают при лечении легких. При саркоидозе сердца, нервной системы, серьезных кожных поражениях доза увеличивается до 2-х раз – 60-80 мг/сут. преднизолон и более. Начиная с 9 до 12 месяцев до улучшения состояния, при необходимости начинается уменьшение кортикостероидов. Однако остается назначение этих препаратов при угрожающей аритмии сердца [2].

В начале лечения назначают кортикостероиды 30-40 мг/сут. (преднизолон в день), а для улучшения состояния печени и анализа крови добавляют фолиевую кислоту. При назначении метотрексата (10-25 мг в неделю) более 2 г проводят биопсию печени.

При саркоидозной инфекции суставов и гиперкальциемии назначают гидроксихлорохин/хлорохин в течение месяца, исследуют фермент глюкозу-6-фосфатдиэстеразу (возможно повреждение сетчатки).

Циклофосфамид назначают при весьма тяжелых поражениях саркоидозом организма.

Назначение тетрациклинов при лечении саркоидоза подавляет активность макрофагов и Т-лимфоцитов (при их назначении).

Применяют антагонисты ФНО (пентоксифиллин, тамидомид, инфликсимаб). Инфликсимаб более характерен при системном саркоидозе; применяется также адалимумаб [2].

Кожные симптомы описаны при приме-

нии жидкого азота, CO₂-лазера, диатермокоагуляции, фото- и фотодинамической терапии и некоторых других препаратов.

Профилактика саркоидоза в настоящее время неясна.

Заключение

1. Учитывая данные анамнеза пациента К., 55 лет, сохраняющуюся бляшку на левой голени, результаты биопсии из очага, результаты БАК, ЭКГ и УЗИ ОБП, а также проведенное лечение при инфекционном дерматите, не давшее результатов в течение 2-х месяцев, можно установить диагноз: «Диффузно-инфильтративный саркоидоз Бека левой голени». Наличие в анамнезе перенесенного малого инфаркта головного мозга, сахарного диабета 2 типа, нетоксического узлового зоба, гиперхолестеринемии, стеатогепатоза может привести к саркоидозу.

2. Улучшения общего состояния пациента и бляшки на передней поверхности левой голени можно ожидать в результате применения системных кортикостероидов (преднизолон, метилпреднизолон 20-30 мг/сут.) в комбинации с плаквенилом

(200 мг/сут.), а также CO₂-лазера, диатермокоагуляции, криотерапии жидким азотом.

3. Необходим постоянный скрининг периферической крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты), контроль БАК (кальций, печеночные ферменты), а также УЗИ ОБП (печень, селезенка), сердца, выполнение ЭКГ; наблюдение и заключение фтизиатра, окулиста, невропатолога, терапевта (гастроэнтеролога), рентгенолога, эндокринолога.

Литература

1. Дифференциальная диагностика кожных болезней / под ред. А. А. Студницина. – М. : Медицина, 1983. – 560 с.
2. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Т. 2 / К. Вольф [и др.]. – М. : Изд-во Панфилова : БИНОМ. Лаб. знаний, 2012. – 972 с.
3. Козин, В. М. Дерматологические болезни : учеб.-метод. пособие / В. М. Козин. – Витебск : ВГМУ, 2010. – 201 с.
4. Хёгер Петер Г. Детская дерматология. Дифференциальная диагностика и лечение у детей и подростков : пер. с нем. / Петер Г. Хёгер ; под ред. А. А. Кубановой. – М. : Изд-во Панфилова, 2013. – 636 с.
5. Романенко, И. М. Лечение кожных и венерических болезней : рук. для врачей. Т. 2 / И. М. Романенко, В. В. Кулага, С. Л. Афонин. – М. : МИА, 2006. – 586 с.

Поступила 25.09.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

1. Studnitsin AA, red. Differential diagnosis of skin diseases. Moscow, RF: Meditsina; 1983. 560 p. (In Russ.)
2. Vol'f K, Goldsmit LA, Kats SI, Dzhilkrest BA, Paller ES, Leffel DDzh. Dermatology Fitzpatrick in clinical practice. T 2. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova: BINOM Lab znani; 2012. 972 p. (In Russ.)
3. Kozin VM. Dermatological diseases: ucheb-metod posobie.

Vitebsk, RB: VGMU; 2010. 201 p. (In Russ.)

4. Kheger Peter G, Kubanova AA, red. Baby dermatology. Differential diagnosis and treatment in children and adolescents: per s nem. Moscow, RF: Izd-vo Panfilova; 2013. 636 p. (In Russ.)
5. Romanenko IM, Kulaga VV, Afonin SL. Treatment of skin and sexually transmitted diseases: ruk dlia vrachei. T 2. Moscow, RF: MIA; 2006. 586 p. (In Russ.)

Submitted 25.09.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Козин В.М.— д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Козина Ю.В. — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kozin V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kozina Y.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: kozinayulia@mail.ru – Козина Юлия Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: kozinayulia@mail.ru – Yuliya V. Kozina.

К ЮБИЛЕЮ МИХАИЛА ГРИГОРЬЕВИЧА САЧЕКА

90 лет со дня рождения



10 января 2019 года исполнилось 90 лет со дня рождения, 65 лет врачебной, научно-педагогической и общественной деятельности заведующего кафедрой госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии ВГМУ, Заслуженного деятеля науки БССР, Почетного академика БелАМН, Почётного гражданина г. Витебска, Человека года Витебщины, доктора медицинских наук, профессора Михаила Григорьевича Сачека.

М.Г. Сачек прошёл большой трудовой путь от врача сельской участковой больницы до учёного-профессора, заведующего кафедрой хирургических болезней, ректора Витебского медицинского института, Почётного академика Белорусской АМН.

Врачебная деятельность М.Г. Сачека неразрывно связана с практическим здравоохранением Витебской области, в системе которого он работал после окончания в 1955 году Витебского медицинского института заведующим сельским врачебным участком, хирургом районной больницы, главным врачом района, главным хирургом областного отдела здравоохранения. Природные способности, стремление к совершенству, пылкость, склонность к научному поиску помогли ему успешно защитить в 1965 году кандидатскую диссертацию по реконструктивным операциям на трахее и бронхах, а в 1975-докторскую, посвящённую хирургическому лечению обтурационного ателектаза легкого. Трудовая деятельность М.Г. Сачека вот уже более полувека неразрывно связана с Витебским государственным медицинским университетом.

Большой опыт хирурга-клинициста, педагогический талант и организаторские способности позволяют М.Г. Сачеку удачно сочетать практическую хирургическую деятельность с глубокими научными исследованиями, умело и мудро передавать свой богатый опыт в совершенствовании научно-педагогических кадров. За годы работы ректором (1979-1996 гг.) в институте защищено 40 докторских и 144 кандидатские диссертации, были открыты 6 новых кафедр, заочное отделение фармацевтического факультета, факультет усовершенствования врачей, начато обучение иностранных студентов.

Работу заведующего кафедрой М.Г. Сачек сочетает с активной научной деятельностью. Он является автором более 350 научных работ, 35 рационализаторских предложений и изобретений, им опубликовано 13 монографий по различным разделам торакальной и абдоминальной хирургии, под его руководством выполнены 25 кандидатских и 4 докторские диссертации.

М.Г. Сачек избирался депутатом Витебского областного Совета, членом Витебского городского комитета КПБ. В 1997 году избран Почётным академиком БелАМН, является председателем Витебского областного общества хирургов.

Деятельность М.Г. Сачека отмечена благодарностью Президента Республики Беларусь, орденом «Знак Почёта», Почётными грамотами Президиума Верховного Совета БССР, Витебского областного исполнительного комитета, Витебского городского исполнительного комитета, присвоением звания «Заслуженный деятель науки БССР» и другими правительственными наградами. Он награжден медалью им. Н.И.Пирогова, медалью им. академика Е.Н.Павловского, нагрудными знаками «Отличник здравоохранения БССР», «Изобретатель СССР», почетной медалью «За заслуги в развитии ВГМУ», нагрудным знаком «Ветеран труда ВГМУ».

За всеми званиями, титулами, успехами и наградами стоит Человек — человек с большой буквы, большой души, порядочности и скромности, отзывчивости и доброты, строгости и принципиальности, честности.

Свой юбилей профессор М.Г.Сачек встречает полным оптимизма, восхищая сотрудников университета и студентов своей волей и трудолюбием, подавая бесценный пример служения своему делу, людям, государству, своей семье.

Коллектив Витебского государственного медицинского университета поздравляет коллегу, учителя и наставника профессора М.Г.Сачека с юбилеем и желает крепкого здоровья, счастья, успехов и еще много лет оставаться в строю для достижений целей, которым посвятил всю свою жизнь!

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ XXI ВЕКА: ПРАКТИКООРИЕНТИРОВАННОСТЬ И ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ»

1 ноября 2018 г. в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» проводилась Республиканская научно-практическая конференция с международным участием по теме «Медицинское образование XXI века: практикоориентированность и повышение качества подготовки специалистов».

Публикуем лучшие, по мнению участников и организаторов конференции, доклады.

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЭКЗАМЕН: ПРОВЕРКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ ВЫПУСКНИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

РЕДНЕНКО В.В., ТАЛАШ О.В., РЕДНЕНКО Л.И.

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

Главной целью организации государственного экзамена для выпускников лечебного факультета была оценка клинических компетенций в условиях, приближенных к реальной профессиональной деятельности врача.

Организация экзамена отличалась от традиционной. Применяемая нами технология носит название «объективный структурированный клинический экзамен» (ОСКЭ), когда сдача экзамена проводится в специально оборудованных учебных помещениях – «станциях», больничной палате и палате интенсивной терапии, манипуляционной, перевязочном кабинете и кабинете поликлинического приема, приемном отделении больницы, на месте происшествия.

Все профессиональные компетенции условно можно разделить на 3 группы: работа с пациентом, медицинские манипуляции и заполнение медицинской документации.

На тех станциях, где необходима коммуникация с пациентом, в качестве пациента мы использовали «стандартизированного пациента», специального актера, имитирующего состояние пациента по клиническому сценарию.

Если нам необходима была обратная реакция пациента на действия врача, в качестве пациента нами был использован пациент-робот, с меняющимися жизненными показателями (поведения, физиологических звуков, ЭКГ, пульса, сатурации кислорода, АД, количества углекислого газа в выдыхаемом воздухе, частоты дыхания) в зависимости от оказываемой медицинской помощи.

Заполнение медицинской документации проводилось на бланках, используемых в реальной практике организаций здравоохранения.

Медицинские манипуляции демонстрировались на специальных фантомах, манекенах и тренажерах.

На экзамене происходила не оценка ответа на вопрос, а оценка профессиональных действий в определенной клинической ситуации. Более того, экзаменуемому запрещено вообще разговаривать с экзаменатором, что-либо объяснять ему.

Золотым стандартом является вообще отсутствие экзаменатора на станции. При этом наблюдение осуществляется с использованием стекла односторонней прозрачности или видеокамер.

Профессиональная деятельность врача – это работа команды, включающей врачей разных специальностей, среднего медицинского персонала. Мы учитывали эти аспекты при оценке профессиональных компетенций выпускников.

Впервые в этом году на экзамене ввели новое действующее лицо – «конфедерата», симулированного коллегу. Конфедерат на станции «Оказание помощи при шоке» находился в течение всего отведенного времени и исполнял роль квалифицированной медицинской сестры. Конфедерат не проявлял инициативы и выполнял указания экзаменуемого (даже в случае, если в них не было необходимости). Кстати, роль конфедерата на этой станции у нас исполняла реальная медицинская сестра с десятилетним стажем работы.

Еще один важный вопрос – это объективность оценки профессиональных компетенций. Объективность аттестации – наиважнейший аспект учебного процесса, которому мы уделяем особо пристальное внимание. Одной из причин внедрения технологии ОСКЭ явилась потребность в повышении объективизации результатов оценки практических компетенций.

Объективность оценивания достигается комплексом различных факторов. Во-первых, большим количеством (12) оцениваемых профессиональных компетенций, включающих десятки практических навыков. Во-вторых, принципом «все сдают все», а не случайный вопрос в билете. В-третьих, использованием объективных инструментов оценки, где компоненты оценивают планомерно и структурировано, таких как чек-листы и рейтинговые шкалы. В-четвертых, использованием аппаратных средств оценки, встроенных в симуляторы роботов-пациентов и медицинской техники. В-пятых, оценкой не только знаний, а именно профессиональных компетенций, включающих интеграцию когнитивных, психомоторных и эмоциональных навыков. В-шестых, документированием процесса экзамена с сохранением информации по каждому студенту и станции в базе данных.

Наибольшие сложности в организации экзамена лежали в плоскости методического обеспечения: разработка клинических задач, чек-листов и рейтинговых шкал, паспортов станций, где было учтено все, начиная от пациентов или роботов, до ватных шариков и контейнеров для утилизации медицинских отходов. Много времени и труда затрачено на подготовку стандартизированных пациентов и конфедератов.

Вызвала определенную сложность и организация самого экзамена. Кроме времени работы на станциях, необходимо было определить время для прибытия на экзамен, проведения брифинга, регистрации, перемещения между станциями, сбора информации со станций и внесения их в базу данных, выставление оценок. Данные временные интервалы были выверены до секунды. Чтобы обеспечить синхронное параллельное движение студентов при прохождении цепочки из 12 станций, а также для обеспечения бесперебойной работы на каждой станции, был подготовлен звуковой файл (трек) с записью голосовых команд, автоматически транслирующихся на каждой станции и в коридоре через установленные промежутки времени.

Впервые применялась online-система регистрации студентов, где после экзамена каждый экзаменуемый мог ознакомиться не только с общей оценкой, но и узнать результаты работы на каждой станции.

В ближайшие годы возможным является переход этапа сдачи практических навыков государственных экзаменов на методику ОСКЭ. Актуальным является разработка общереспубликанского положения об ОСКЭ и стандартизированных пациентах, совершенствование нормативных документов по учету учебной нагрузки экзаменаторов при проведении ОСКЭ, порядка оплаты труда стандартизированных пациентов, межвузовская интеграция по созданию единых методик выполнения практических навыков (эталонов), паспортов станций, чек-листов и методик оценки. Все это позволит нам повысить практикоориентированность обучения и уровень профессиональных компетенций выпускников медицинских университетов Республики Беларусь.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКЕ СТУДЕНТОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЕ ДЕЛО»

АЛЕКСАНДРОВ М.В.

Ивановская государственная медицинская академия, г. Иваново, Российская Федерация

Практическая работа в поликлинике – одна из важнейших форм профессиональной подготовки будущих врачей. Целью практической подготовки в ходе изучения дисциплины «поликлиническое дело» является приобретение соответствующих навыков работы врача амбулаторно-поликлинических учреждений: установление диагноза в соответствии с принятой классификацией, оформление медицинской карты и талона амбулаторного пациента, листка нетрудоспособности, различных видов рецептурных бланков; интерпретация результатов лабораторных и инструментальных исследований больного. При этом необходимо учитывать такие особенности работы амбулаторного врача, как ограниченность времени контакта с пациентом; необходимость оформления большого количества документов; ограниченность в возможностях использования дополнительных исследований для установления предварительного диагноза, особенно при обслуживании пациентов на дому.

Традиционно данные умения достигаются путём их многократного выполнения в ходе работы студентов в поликлинике совместно с участковыми терапевтами и при активном посещении пациентов на дому. Результаты освоения умений оцениваются в ходе собеседования преподавателя со студентом и анализа оформленных им записей в картах пациентов, учебных бланках листков нетрудоспособности и рецептов.

Недостатком такого метода обучения является сложность привлечения других студентов группы к активному обсуждению качества работы, выполненной их коллегой, что затрудняет обучение на чужих ошибках. Кроме того, в последние годы возникли дополнительные сложности при реализации данного метода обучения: сократилось количество врачей в поликлиниках; увеличилась наполняемость студенческих групп; изменилось отношение пациентов к осмотрам студентами – увеличилось количество отказов.

В связи с этим мы предлагаем двухэтапный метод практической подготовки студентов. На первом этапе, до начала работы студентов в поликлинике, первичная отработка навыков проводится в Центре непрерывной практической подготовки обучающихся. Для этого используются следующие педагогические технологии: «Стандартизированный пациент», «Деловая игра», «Аквариум» с оценкой по чек-листам. В Центре практической подготовки оборудуется кабинет, имитирующий рабочее место участкового терапевта. Студент-пятикурсник, назначенный «врачом», ведёт первичный приём «пациента», роль которого исполняет специально подготовленный студент VI курса или клинический ординатор. Для «пациента» подготовлен набор легенд, описывающих определённые ситуации и содержащих жалобы, данные анамнеза и физикального обследования. Остальные студенты и преподаватель имеют возможность наблюдать за работой «врача» из смежного помещения с исключением возможности вмешательства в ход его работы. Студентам выдаются оценочные листы, в которых они фиксируют качество работы своего коллеги по сбору жалоб, уточнению анамнеза, анализу данных физикального обследования, установлению предварительного диагноза и составлению плана лабораторных и инструментальных исследований, а также дальнейшей тактике ведения пациента. Ряд заданий содержит описание ситуаций, требующих оказания неотложной помощи в амбулаторных условиях (неосложнённый гипертонический криз, приступ стенокардии, и т.д.). В этих случаях, студенты в чек-листах должны оценить действия «врача» по оказанию неотложной помощи и, при необходимости, указать свой алгоритм действий.

«Врач» должен заполнить необходимую документацию (сделать запись в медицинской карте, оформить талон амбулаторного пациента, направления на исследования, рецепты, листок нетрудоспособности) и уложиться в отведённое время. Оформленные документы также анализируются и оцениваются студентами с использованием чек-листов.

Следующий студент играет роль врача в ходе повторного приёма того же «пациента». Он анализирует результаты проведённых лабораторных и инструментальных исследований, оценивает изменения, произошедшие в самочувствии и состоянии пациента под влиянием назначенного лечения, формулирует клинический диагноз, корректирует лечение и делает соответствующие записи в медицинской документации. Все его действия и записи также оцениваются остальными студентами с помощью оценочных листов. В зависимости от ситуации третий студент играет роль врача при следующем приёме, когда у пациента наблюдается выздоровление или улучшение, восстанавливается трудоспособность. В данных случаях, как правило, решаются вопросы взятия «пациента» на диспансерное наблюдение, назначение противорецидивного лечения. Делаются также необходимые записи в медицинской документации.

Преподаватель при проведении занятия по данной технологии не вмешивается в работу студентов, исполняющих роль врачей, до окончания работы над ситуацией. После этого преподаватель анализирует как работу «врачей», так и чек-листы, представленные остальными студентами группы. На заключительном этапе занятия преподаватель проводит разбор ошибок и подведение итогов.

Данная методика практической подготовки студентов является более продуктивной, поскольку студент чувствует себя менее скованно, чем при работе с реальным пациентом. Необходимость заполнения чек-листов исключает пассивное наблюдение остальных студентов группы за работой коллег – в течение занятия каждый студент занимается анализом и оценкой их действий и предлагает свои варианты решения заданий. У студентов появляется возможность учиться на чужих ошибках. Преподаватель оценивает как студентов, выступавших в качестве врача, так и студентов, являвшихся экспертами.

Такая методика позволяет студентам лучше подготовиться к следующему этапу обучения – работе с реальными пациентами в поликлинике.

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОБУЧЕНИЯ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

ТЕСЛОВА О.А., СУШИНСКИЙ В.Э.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Обеспечение демографической безопасности является приоритетным направлением Национальной стратегии устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь, согласно которой переход к устойчивому развитию связывается с улучшением физического и репродуктивного здоровья населения, созданием предпосылок для повышения рождаемости и увеличения ожидаемой продолжительности жизни.

Одним из целевых показателей Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016-2020 годы, утвержденной Постановлением Совета Министров Республики Беларусь 14.03.2016 № 200, является обеспечить к 2020 году долю врачей, работающих по принципу врача общей практики, в общем количестве врачей, работающих в системе оказания первичной медицинской помощи, – 100 процентов. В соответствии с последней редакцией Закона о здравоохранении Республики Беларусь от 21.10.2016 № 433-З первичная медицинская помощь является основным видом оказания медицинской помощи при наличии у пациента наиболее распространенных заболеваний, при беременности и родах, при проведении диагностики и медицинской профилактики. Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь (далее – Минздрав) от 27.02.2018 № 177 «Об организации работы врача общей практики» (далее – Приказ № 177) обязанности врача общей практики включают проведение мероприятий по охране репродуктивного здоровья, а уровень знаний, умений и навыков – владение акушерско-гинекологическими манипуляциями: пальпацией молочной железы; методиками проведения осмотра шейки матки и влагалища в зер-

калах и забора материала половых путей для цитологии, микроскопии и культурального исследования.

Приказом № 177 определены требования к занятию должности врача общей практики: наличие высшего образования по профилю «здравоохранение» и квалификации по специальности «общая врачебная практика» либо квалификации по специальности «терапия» и повышения квалификации по специальности «общая врачебная практика» общим объемом 320 часов для медицинских работников, занимающих должности врачей-терапевтов участковых. Учитывая целевой показатель 100-процентного перехода системы первичной медицинской помощи на общую врачебную практику к 2020 году, перед системой дополнительного образования взрослых поставлена цель обучить в сжатые сроки всех врачей-терапевтов республики навыкам проведения специальных методов диагностики, что невозможно без применения симуляционных технологий.

На кафедре общей врачебной практики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров Белорусского государственного медицинского университета образовательной программой «Организация медицинской помощи пациентам в общей врачебной практике» обеспечено обучение слушателей всем перечисленным навыкам на манекенах-симуляторах.

Осмотр и пальпацию молочной железы проводят на манекене Advanced Breast Exam Simulator (рис. 1). На левой молочной железе симулятора представлены признаки, позволяющие визуально диагностировать запущенные формы рака: симптомы «лимонной корки», «площадки», изменения соска и ареолы, гиперемию, лимфангит и лимфаденит. В процессе овладения навыком «видеть, а не смотреть» слушатели производят их сравнение с нормальной правой молочной железой. Съемная конструкция манекена позволяет устанавливать в толщу силиконовых симуляторов каждой молочной железы прототипы опухолевых процессов различных размеров, плотности и формы в типичных и нетипичных локализациях: от солидных подвижных и неподвижных образований диаметром 1-3 см до образований неправильной формы. Для овладения навыком диагностики опухолевых образований и ранних форм рака слушатели самостоятельно проводят пальпацию обеих молочных желез, под руководством преподавателя осваивают алгоритм описания образований и составляют план дальнейшего обследования в зависимости от возраста по методике стандартизованного пациента.



Рисунок 1 – Манекен молочной железы.

Навыками диагностики заболеваний женских половых органов слушатели овладевают на анатомическом манекене Eva Gynecologic Manikin With Carry Case (рис. 2). Каждый слушатель в процессе обучения проводит самостоятельно осмотр влагалища и шейки матки с использованием зеркал по Куско на симуляторе нормальной шейки матки, а также на сменных вкладышах с эндоцервикальным полипом, эктропионом и карциномой. Под руководством преподавателя осваивается алгоритм описания нормальной и патологической шейки матки, составляется план дальнейшего обследования по методике стандартизованного пациента. Для освоения навыков забора материала половых путей предоставляются одноразовые цитощетки, ложки Фолькмана, зонды, стекла и пробирки, используя которые слушатели осваивают требования, предъявляемые нормативными документами к качеству забора материала (информативность). По методике стандартизованного пациента слушателям предлагают оценить результаты исследований (предоставляются заполненные бланки), составить план дальнейшего обследования и лечения выявленных заболеваний.



Рисунок 2 – Манекен женских половых органов.

На этапах обсуждения плана обследования и лечения стандартизованного пациента слушатели осваивают принципы работы с клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденным Постановлением Минздрава 19.02.2018 № 17, инструкциями «О порядке проведения диспансеризации», утвержденной Постановлением Минздрава 12.08.2016 № 96 и «О порядке проведения диспансеризации беременных и гинекологических больных», утвержденной приказом Минздрава 30.07.2007 № 636.

По результатам изучения удовлетворенности слушателей можно заключить, что комплексное использование технологий симуляционного обучения и стандартизованного пациента, основанное на принципе соблюдения требований нормативных документов, является наиболее востребованным направлением повышения квалификации по специальности «общая врачебная практика», позволяющим в сжатые сроки сформировать требуемый уровень знаний, умений и навыков медицинских работников первичной медицинской помощи.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ПО ОНКОЛОГИИ В ВИДЕ ПРИКЛАДНОГО МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ

ИВАНОВ С.А., ВОЛЧЕК В.С.

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Изучение диагностического алгоритма при злокачественных опухолях является важным аспектом преподавания курса онкологии в медицинском вузе. Решение ситуационных задач – наиболее плодотворный метод при усвоении и закреплении материала. Обычно используются следующие формы заданий: 1) условие с описанием жалоб и данных обследования, предлагается установить диагноз и определить план дообследования; 2) тестовое задание в режиме выбора ответов на вопрос из нескольких вариантов; 3) условие с эндоскопическими, рентгеновскими и т.д. изображениями, которые следует описать и трактовать. Все эти методы статичны и лишены интерактивности: 1) нет возможности самостоятельно «назначать» метод обследования, результаты которого заранее неизвестны, 2) исключена обратная связь в виде привлечения дополнительных методов диагностики при выявлении тех или иных сведений о патологическом объекте. В то же время в реальной практической деятельности специалист сталкивается с пациентом и в процессе диагностического поиска сам избирает метод обследования, трактует полученные данные и, в зависимости от полученной информации, «активирует» углубление в те или иные ветви алгоритма. Решением проблемы в условиях цифровых технологий и коммерциализации может быть разработка интерактивных ситуационных задач игрового типа с функцией виртуального стимулирования, моделирующих реалистичные условия работы практического врача.

Для эффективного использования игр в образовательном процессе в медицинском ВУЗе необходимы следующие педагогические условия:

– использование методов, стимулирующих игровую активность и целенаправленное игровое вза-

имодействие участников;

- соблюдение правил игры, т.е. отсутствие вспомогательных источников информации, способных помочь участнику дать ответ, отличный от собственного, и наличие внутриигровой «валюты», ограничивающей свободу действий участника;

- совместное обсуждение с педагогом способов решения игровых задач, сформированных на основе клинических случаев;

- самостоятельный выбор действий участниками игры, в нашем случае – свобода выбора необходимых исследований, привлечения виртуального консультанта и т.д.;

- постановка игровых задач с учетом требований программы и уровня знаний, с перспективой развития и саморазвития участников игры;

- наличие обратной связи преподавателя со студентами;

- возможность сравнения результатов решения разными участниками – соревновательный аспект.

Мобильные технологии сегодня открыли уникальную возможность создания персонализированного профессионально ориентированного мобильного пространства / контура обучающегося. Это соответствует современной компетентностно ориентированной концепции образования, в которой акцент делается на обучении умению самостоятельно находить необходимую информацию, выделять проблемы и искать пути их решения, критически анализировать полученные знания и применять их на практике.

Применение мобильных технологий для поддержания образовательного процесса может повысить качество обучения и привлекательность предоставляемых образовательных услуг для студентов вуза. Обучение становится своевременным, достаточным и персонализированным. В связи с вышеизложенным можно сделать вывод, что на настоящий момент исследования, связанные с методиками и методами использования мобильных технологий, являются своевременными, перспективными и актуальными.

Цель данной работы – усовершенствовать методику изучения диагностического алгоритма при злокачественных новообразованиях с помощью прикладной программы игрового типа. Для реализации проекта мы поставили перед собой следующие задачи:

1. Разработать интерактивную программу для решения ситуационных задач.
2. Обеспечить задания наглядным материалом.
3. Разработать виртуальные стимулы для поощрения игровой активности.

Описание программы. Среда разработки – Android Studio, язык программирования – Java, язык разметки – XML, реляционная система управления базами данных – SQLite. Для приложения требуется API версия не меньше Android 4.2 (Jelly bean), поддерживаемая 98,1% девайсов.

При использовании мобильных приложений в учебном процессе очень важна их доступность в разных операционных системах, поскольку обучающиеся могут иметь мобильные устройства, работающие на iOS, Android, Windows и т. д. Так, практически все грамматические пособия издательства Университета Кембриджа и Оксфорда представлены в виде приложений для различных операционных систем. Доступность того или иного приложения на стационарных или портативных компьютерах дает возможность выполнять и проверять упражнения на более комфортных с точки зрения размера носителях (рис. 1).

Предлагаемые в программе задания основаны на типовых клинических примерах к темам занятий по курсу «Онкология» для студентов 5 курса лечебного факультета и субординаторов. Участнику предлагается условие в виде описания жалоб и паспортных данных пациента, перечень всех доступных методов обследования, а также стартовый фонд условных очков и ограниченный интервал времени. Выбор результатов по запрошенному методу обследования («назначение обследования») осуществляется кликом, при этом активизация «оплачивается» соответствующим очковым взносом. Результат, как правило, предлагается как изображение (рентгеновский снимок, эндоскопическое изображение или мини-фильм, микрофотография, фотография патологического очага и т.д.). Если участник затрудняется с трактовкой изображения, можно активировать «за дополнительную плату» описание изображения и комментариев виртуального консультанта. В зависимости от диагностических находок студент может активировать результаты очередных методов обследования. При этом беспорядочное «назначение» неинформативных методов влечет неоправданную растрату очкового фонда и ресурса времени. Все активированные данные находятся в свободном доступе («карта пациента») и могут быть «бесплатно» повторно просмотрены по



Рисунок – Пример оформления мобильного приложения «Practical oncology», разрабатываемого нами, на iOS-устройствах.

ходу решения. По мере накопления сведений участник формулирует ответ в виде диагноза заболевания и стадии по TNM-классификации. Если участник забывает назначить необходимые исследования, то повышается вероятность неправильного стадирования опухоли. Программа оценивает правильность заключения, затраты очкового фонда и времени. За неназначенные, но необходимые исследования полагается очковый «штраф», даже если они не повлияли на окончательный диагноз.

Пример. Условие: узловое образование в левой молочной железе, стартовый фонд – 500 условных очков. Активируем данные осмотра и пальпации: изображение и описание пальпаторных данных, которые могут соответствовать злокачественной опухоли. Активируем маммографию: на экран выводится маммографическое изображение, соответствующее раку молочной железы. Если сомневаемся в трактовке данных, то запрашиваем описание. Описание сформулировано с упоминанием существенных параметров патологического очага, которые позволяют с большей или меньшей степенью вероятности заподозрить злокачественную опухоль. При необходимости можно активировать комментарий к описанию, который сформулирован в виде типового заключения специалиста по диагностике. Данные маммографии соответствуют злокачественной опухоли. Активируем ультразвуковое исследование молочной железы. Данные эхоскопии соответствуют злокачественной опухоли. Продолжаем углубляться в диагностический алгоритм, активируем пункционную биопсию опухоли. Получаем микрофотографию цитоскопического изображения, по дополнительным запросам – описание и комментарий. Цитологическое заключение: подозрение на рак. Активируем гистологическое исследование – микрофотография, по дополнительным запросам – описание и комментарий. Заключение: железистый рак. Проводим уточняющую диагностику распространенности опухоли. Назначаем рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование печени и регионарных лимфатических узлов. Получаем изображения, по запросу – описание и комментарий. В подмышечных лимфоузлах обнаружены изменения, которые могут соответствовать метастатическому поражению. Активируем пункционную биопсию лимфоузла. Получаем микрофотографию, по дополнительным запросам – описание и комментарий. Заключение: метастаз рака. Выставляем диагноз – ответ верен. За каждое активированное исследование и консультацию было «списано» определенное количество очков. Общий расход составил 540 очков. Контроль времени не нарушен. Не были назначены необходимые исследования: сцинтиграфия скелета, осмотр гинеколога, иммуногистохимическое исследование биоптата. За это наложены штрафные очковые санкции. Итоговый баланс – 630 очков. Можно было сэкономить на комментариях и полноценном обследовании.

Существенные достоинства программы следующие. Соревновательный аспект исключает подделки: одинаковые задания могут быть предложены сразу нескольким участникам или группам студентов. Составление и корректировка условий более проста, чем при рутинных задачах. Уже имеющаяся задача является шаблоном для создания сколь угодно большого числа вариантов, как реалистичных, так и «редких случаев». Задания могут затрагивать какие угодно проявления заболевания и нюансы диагностики. При этом участник вначале сталкивается с диагностическими изображениями, а только потом – с их описанием и заключением. Представленные задачи наиболее удачно моделируют реальный режим работы практического врача при установлении диагноза злокачественной опухоли. Нет затрат на канцелярские товары. Форма компьютерной игры, бонусные стимулы и реалистичный режим стимулируют активность участников. Электронные ситуационные задачи могут быть использованы и для иных целевых аудиторий: врачи-интерны, клинические ординаторы, курсанты последипломного

обучения. Схожие задания можно составлять для других клинических дисциплин.

Использование представленных задач даже в бумажном варианте на занятиях цикла «Онкология» в Гомельском государственном медицинском университете показало значительную эмоциональную активизацию участников. Возникали дискуссии по вопросу задания, сомнения в дальнейшем действии становились поводом для запросов в бумажные и электронные источники информации. Разбор удачных и ошибочных решений проходил в духе конструктивного диалога, а последующий опрос показывал более глубокое усвоение знаний.

Заключение. Внедрение мобильных технологий в учебный процесс в форме электронных ситуационных задач позволяет повысить качество преподавания за счёт оперативной реализации обратной связи, обеспечивает информационную и методическую поддержку практических занятий, предоставляет более качественные услуги в части организации обучения.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОДГОТОВКИ НОВЫХ ПРАКТИКООРИЕНТИРОВАННЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНИКОВ И УЧЕБНЫХ ПОСОБИЙ

БЕКИШ В.Я., ЗОРИНА В.В.

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

С начала 21 века в Республике Беларусь ведется активная подготовка национальных учебников по дисциплинам, преподаваемым в медицинских вузах. Созданы авторские коллективы, включающие ведущих специалистов, профессоров по преподаваемым дисциплинам. Объединенными усилиями профессорского состава кафедр разных медицинских вузов Республики Беларусь проводится подготовка современных учебников нового формата. Новые национальные учебники построены по модульному принципу, соответствуют модулям типовых программ и, для получения грифа, в обязательном порядке проходят рецензирование и проверку в медицинских вузах, ГУО «Республиканский институт высшей школы», а также в Министерстве образования.

При подготовке новых учебников, учебных пособий возникает ряд проблем, которые снижают качество этих изданий и делают их неконкурентоспособными по сравнению с таковыми, выпускаемыми российскими авторами.

При создании национальных учебников в авторских коллективах происходят разногласия в работе, обусловленные наличием у каждого из авторов своего, уже готового, неоднократно переизданного учебного пособия или учебника. Не всегда авторы национального учебника имеют единую точку зрения на последовательность изложения материала, а также на его объем. В то же время студент должен иметь возможность готовиться не только по одному изданию, но и по другим его аналогам.

Высшее образование находится недалеко от границы начала 21 века, которое жестко отграничило новое, современное, полученное на протяжении последних 18 лет, и оставило «устаревшее», «неперспективное», «советское» в 20 веке [8]. Поэтому при упоминании в списке литературы учебника конца 20 века, подготовленного профессором, членом-корреспондентом, академиком, его уже считают «старым» и требуют заменить на новое, современное издание, даже не обращая внимание на квалификацию авторов, которые его подготовили. При таком отношении к «старым» учебникам получается, что только за последние 18 лет были сделаны основные открытия в биологии и медицине, а также подготовлены лучшие кадры высшей квалификации для написания новых учебников. Такой подход неправильный и неуважительный по отношению к профессорско-преподавательскому составу вузов, которые подготовили учебники всего 18-20 лет назад. Кроме того, в России и нашей республике отмечаются случаи плагиата. Новые авторы используют тексты старых учебников 60-70-х годов прошлого века уже умерших ученых или старых кафедральных изданий. При этом эти нечистоплотные авторы надеются, что родственники не заметят плагиата. Большинство таких ситуаций заканчиваются судебными разбирательствами.

Основная проблема, которая возникает при подготовке новых учебников – кто, какой квалификации, с каким педагогическим стажем, опытом работы готовит эти учебники? К сожалению, в большинстве случаев инициацией написания учебника служит необходимость получения звания доцента или профессора лицами, имеющими только опыт научных исследований и недостаточный педагогический стаж. При этом в качестве основы для учебника служат курсы лекций, которые содержат материал в сжатой форме, в виде только терминов, определений, понятий, классификаций. Сжатая форма изложения материала не дает возможности студентам самостоятельно овладевать материалом дисциплины. Далее, авторы к такому сжатому изданию добавляют заимствованные фотографии, рисунки, схемы из учебников прошлого века, при этом не делая никаких ссылок, нарушают авторские права. Другой вариант «быстрых иллюстраций учебников» – перевод англоязычных схем, рисунков или получение их из интернета с последующим присвоением себе авторских прав. Иногда доходит до смешного в случаях, когда автор, взяв фотографии из электронных ресурсов, обрезает с использованием компьютерной программы место указания авторских прав, дарит это издание с ними действительному автору этого материала. Другой пример, профессор, рецензируя диссертацию, учебник, учебное пособие, обнаруживает в ней свои собственные рисунки, схемы из монографий, учебников без ссылок на автора. Или третий пример: российским профессором паразитологом Н.А. Холодковским в 1899 г. была получена фотография целого свиного цепня, которая последние годы широко используется практически во всех учебниках по паразитологии, но очень редко делается авторская ссылка.

Заключение. Таким образом, подготовка новых учебников требует, в первую очередь, наличия высококвалифицированных кадров, имеющих ученое звание профессора или доцента, значительный педагогический стаж, опыт работы, знающих современные инновационные подходы к преподаванию дисциплин. Эти специалисты должны владеть информацией об учебниках сходной тематики, издаваемых не только в 21, но и изданных в 20 веке, а также владеть современными компьютерными технологиями для создания собственного, авторского иллюстративного материала или в авторский коллектив должны включаться сотрудники, владеющие таковыми знаниями. Новые издания должны проходить детальную компьютерную проверку на плагиат. Обязательно включение в базу данных программ «антиплагиат» изданий 70-90-х годов 20 века по сходной тематике, а также кафедральных курсов лекций, учебных пособий, учебников. При соблюдении вышеуказанных условий возможна подготовка и издание действительно качественных, конкурентоспособных новых национальных учебников.

СОВРЕМЕННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОБУЧЕНИИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ В БЕЛОРУССКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

ГОЛЬЦЕВ М. В., КУХАРЕНКО Л. В., ГОЛЬЦЕВА М. В., ГУЗЕЛЕВИЧ И.А.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Внедрение практикоориентированных технологий является одним из важнейших направлений совершенствования подготовки иностранных студентов в медицинском вузе. Это предполагает переход от информативных форм и методов обучения к активным, а также переориентацию от знаниевого к деятельностному подходу и к поиску возможностей соединения теоретических знаний студентов с их практическими потребностями. В данной работе рассматривается ряд практикоориентированных технологий в обучении иностранных студентов на английском языке базовых предметов, лежащих в основе медицинского образования с учетом превращения современной клиники в высокотехнологический научно-производственный комплекс – физики, математики, биофизики, медицинской и биологической физики, информатики в медицине. Преподавание вышеуказанных предметов для иностранных студентов выстроилось в успешно применяемую двухэтапную систему: довузовская подготовка – университет, с разделением студентов и процесса преподавания на два направления – преподавание на русском языке и преподавание на английском языке. В каждом тематическом разделе обязательно приводится

пример практического использования в медицине данного физического явления или математической операции. Также указываются междисциплинарные связи, как физическое явление или метод используется в физиологии, терапии, хирургии и других медицинских науках.

На качество современного образовательного процесса существенное влияние оказывает применение практикоориентированных инновационных и информационных технологий, электронных образовательных ресурсов в условиях информатизации общества. Применение созданных электронных образовательных ресурсов и различных инфокоммуникационных методик дистанционного обучения обеспечивают принцип «образование без границ» и в этом смысле представляет собой уникальную технологию, совмещающую адресный подход и хорошее методическое обеспечение [1].

Внедрение информационных технологий в лабораторном практикуме [2] позволяет в интерактивном режиме знакомить студентов с новыми современными практическими методами исследований, проводимых в ведущих научных центрах. Студент работает в режиме online согласно задачам лабораторной работы, через рабочее окно программы WSxM с многооконным интерфейсом, а использование платформы LMS MOODLE позволяет использовать интерактивную лабораторную работу без привлечения дорогостоящего оборудования. Использование компьютерных технологий и дистанционных форм обучения с использованием сети Интернет в лабораторном практикуме по медицинской и биологической физике позволяет не только знакомить студентов с современными микроскопическими методами физических исследований в интерактивном режиме и инновационными технологиями, но и приобретать практические навыки прямой визуализации как отдельных клеток, так и структуры клеточной мембраны с помощью атомно-силовой микроскопии на наноуровне. В этих условиях студенты вместо аудиторных лабораторных занятий в традиционном понимании используют технологию дистанционного управления экспериментом и контроля за параметрами высокотехнологичного оборудования в научных центрах или центрах коллективного пользования.

Особое место в обучении иностранных студентов занимают электронные образовательные ресурсы в виде электронных учебно-методических комплексов на английском языке на базе платформы LMS MOODLE, признанной во многих странах и поэтому понятной иностранным студентам, предоставляющей следующие возможности:

- размещение на курсе учебных материалов любых форматов: текстовые материалы, рисунки, графики, аудио- и видео-файлы, презентаций Power Point, в виде текстовых документов PDF, iSpring Suite, аудио- и видео-фрагменты лекций или другие учебные материалы в аудио/видео-формате;
- организация среды интерактивного общения учителя и учащихся – проведение обсуждений и диспутов, совместная творческая деятельность учащихся по созданию интеллектуального продукта;
- создание эффективной системы контроля знаний: задания, опросы, тесты, лекции, семинары, наличие управляющих параметров позволяют разработчику провести точную настройку условий контроля или тренинга.

Белорусский государственный медицинский университет согласно решению республиканской конкурсной комиссии по проведению конкурса «Лучший экспортер года» был награжден поощрительными дипломами конкурса «Лучший экспортер 2015 года», «Лучший экспортер 2016 года» и «Лучший экспортер 2017 года», а также занял одну из лидирующих позиций в номинации «Услуги», всего же с 2010 года темп роста экспорта образовательных услуг составил 300%. Десятилетний опыт преподавания на английском языке, использование современных образовательных технологий, электронных образовательных ресурсов и элементов дистанционного обучения с использованием информационных технологий, применение модульно-рейтинговой оценки знаний студентов показало их актуальность для практикоориентированного обучения иностранных студентов.

Литература

1. Гутман, С. Образование в информационном обществе / С. Гутман. – СПб. : Рос. нац. б-ка, 2004. – 96 с.
2. Гольцев, М. В. Применение инновационных интерактивных и дистанционных форм обучения с внедрением результатов научных исследований преподавателей в учебный процесс в Белорусском государственном медицинском университете / М. В. Гольцев, Л. В. Кухаренко, М. В. Гольцева // Университеты и общество. Сотрудничество и развитие университетов в XXI веке : материалы III Междунар. науч.-практ. конф. ун-тов, Москва, 23–24 апр. 2010 г. – М., 2011. – С. 472–478.

ПРАКТИКООРИЕНТИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ОПЕРАТИВНОЙ ХИРУРГИИ И ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

КУПЧЕНКО А.М., СТАНОВЕНКО В.В., ШАРКОВА Л.И.

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

Повышение качества подготовки специалистов является приоритетной задачей системы образования в Республике Беларусь. Этому способствует такая организация образовательного процесса, которая осуществляется на основе практикоориентированного подхода.

Целью изучения учебной дисциплины «Топографическая анатомия и оперативная хирургия» является подготовка специалистов, способных успешно конкурировать на рынке труда, т.е. владеющих профессиональными компетенциями. Для успешного овладения хирургическими навыками студент должен уметь применять базовые научно-теоретические знания, полученные на 1-2 курсе для решения теоретических и практических задач, работать самостоятельно, владеть системным и сравнительным анализом, исследовательскими навыками, обладать креативностью, навыками устной и письменной коммуникации, владеть профессиональной и научной лексикой. Конечно, облегчает контакт со студентами преподавание на английском языке, что значительно повышает понимание и усвоение материала.

Практикоориентированный подход проявляется на всех этапах учебного процесса: при чтении лекций, проведении практических занятий и итогового модульного контроля. Использование мультимедийных презентаций, показ учебных фильмов, посвященных выполнению той или иной операции, значительно улучшает восприятие материала. На каждое занятие подготовлены ситуационные задачи, которые состоят из краткого описания конкретной клинической ситуации и содержат вопрос, ответ на который требует от студента не только знания материала, но и использования логики, проведения дискуссии и обоснования принятого решения. Решение таких задач способствует формированию клинического мышления врача.

На кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии разработаны и активно используются на практических занятиях наглядные пособия, макеты тканей и органов, пахового канала. На практическом занятии каждый студент изучает хирургический инструментарий, учится правильно пользоваться им, самостоятельно подбирает инструменты к любому изученному оперативному вмешательству, осваивает технику завязывания хирургических узлов и наложения разнообразных швов на различные ткани. На практических занятиях студенты овладевают техникой рассечения тканей, способами временной и окончательной остановки кровотечения на влажных препаратах и макетах, осваивают особенности отграничения операционного поля и изоляции краев операционной раны.

Важной составляющей учебного процесса является проведение оперативных вмешательств на живых тканях (кролике) в условиях операционной кафедры. Опирируя на животном, студенты ставят в условия, приближенные к операциям в клинике. Они не только получают представление о том, как выполнять тот или иной практический навык, но сами под контролем преподавателя осуществляют все этапы операций с соблюдением правил асептики и антисептики. Студенты в предоперационных кафедрах готовятся к операции: надевают хирургические костюмы и стерильные маски, моют руки, надевают стерильные халаты. В операционных студенты обрабатывают и отграничивают операционное поле, послойно рассекают ткани, останавливают кровотечение, изолируют края операционной раны, выполняют трахеостомию, осуществляют обнажение и перевязку бедренной артерии, ушивают раны тонкой кишки и желудка, выполняют аппендэктомию и послойно ушивают рассеченные ткани, то есть демонстрируют умение использовать теоретические знания в практической деятельности.

На 6 курсе у иностранных студентов на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии проводится отработка практических навыков, на которой они закрепляют те манипуляции, которые обязаны уметь выполнять все врачи любой специальности. Студенты не только моделируют эти манипуляции с помощью наглядных пособий и макетов, но и обосновывают технику их выполне-

ния, дают сравнительную характеристику швов, оперативных доступов, то есть демонстрируют элементы клинического мышления. Вряд ли любая другая хирургическая кафедра может предоставить студентам такие возможности в освоении хирургических навыков.

Для более углубленного изучения наиболее важных разделов хирургической анатомии и оперативной хирургии на кафедре разработана дисциплина по выбору для студентов факультета подготовки иностранных граждан, охватывающая различные разделы оперативной хирургии, на практических занятиях которой студенты дополнительно получают знания по новейшим достижениям хирургии, а также осваивают и закрепляют практические навыки.

Показателем уровня подготовки специалистов с профессиональной точки зрения является участие студентов факультета подготовки иностранных граждан в олимпиадах по оперативной хирургии различного уровня, в том числе и международного. Иностранные студенты регулярно, начиная с 2013 года, принимают участие во внутривузовской олимпиаде по оперативной хирургии. Дважды (в 2014г. Абдуллаев Юсуп и в 2017г. Атакишиев Эмин) заняли I место, а также Атаев Вепа в 2015г. занял III место во внутривузовской олимпиаде УО «ВГМУ». Эти студенты факультета подготовки иностранных граждан достойно защищали честь УО «ВГМУ» на олимпиадах республиканского и международного уровня.

Так, Абдуллаев Юсуп занял I место в конкурсе «Десмургия», II место в конкурсе «Кишечный шов» на I Республиканской олимпиаде по топографической анатомии и оперативной хирургии на базе Белорусского государственного медицинского университета, где команда УО «ВГМУ» заняла I место в общекомандном зачете (10-11 апреля 2014 года). Также занял II место в конкурсе «Кишечный шов на нефиксированном материале» на практической олимпиаде по оперативной хирургии в рамках II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием на базе Смоленской государственной медицинской академии (24 апреля 2014 года). В общекомандном зачете команда УО «ВГМУ» разделила I место с командой лечебного факультета СГМА.

Атаев Вепа занял I место в конкурсах «Эндоскопия» и «Теоретический этап», II место – в конкурсе «Кожный шов» на II Республиканской олимпиаде с международным участием по хирургии, которая проходила на базе УО «ВГМУ» 26-27 марта 2015 года, где наша команда заняла I место в общекомандном зачете.

Атакишиев Эмин занял II место в конкурсе «Кожный шов» на Региональном этапе Северо-Западного федерального округа Всероссийской студенческой олимпиады по хирургии имени академика М.И. Перельмана в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (2-5 февраля 2017 года). По итогам всех конкурсов команда УО «ВГМУ» заняла 2 общекомандное место. Также занял I место в общекомандном первенстве на студенческой олимпиаде по оперативной хирургии, которая проходила в рамках V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием УО «СГМУ» (г. Смоленск) 27-28 апреля 2017 года. В финале XXVII Московской (Всероссийской) студенческой олимпиады по хирургии с международным участием имени академика М.И. Перельмана, которая проходила в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова 11-14 апреля 2018 года, Атакишиев Эмин занял III место в конкурсе «Пластическая хирургия».

Таким образом, практикоориентированные технологии обучения иностранных граждан на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии являются современными, достаточными и эффективными, способствующими совершенствованию теоретической и практической подготовки будущих врачей, формированию клинического мышления и мотивации студентов к получению знаний и профессиональных навыков.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОРТОПЕДИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ, ВОСТОЧНАЯ КОНВЕНЦИЯ»

06-08.12.2018 в г. Познани (Польша) состоялась международная конференция «Ортопедия и травматология, Восточная Конвенция» («Orthopedics and Traumatology, Eastern Convention»), организованная Европейской федерацией ассоциаций ортопедии и травматологии (EFORT) и польским обществом ортопедии и травматологии (PTOiTr).

В работе представительного международного научного форума, в составе делегации ортопедов-травматологов Республики Беларусь, приняли участие сотрудники нашего университета: заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ доцент Болобошко К.Б. и ассистент кафедры, аспирант заочной формы обучения Ходьков Е.К., которые представили два постерных доклада по результатам проводимых на кафедре научных исследований. Доклад на тему «Антифибринолитики в тотальном протезировании коленного сустава» вызвал живой интерес у делегатов конференции как имеющий большое практическое значение с существенной экономической эффективностью и был номинирован авторитетным научным комитетом на первую премию. Данная работа выполняется совместно с кафедрой анестезиологии и реаниматологии (Абдулина З.Н., Ходькова Ю.В.) и уже принесла ощутимый результат. Внедрение предложенных инновационных комплексных методик позволило существенно улучшить результаты протезирования коленного сустава, полностью исключить переливание крови и сократить при этом до минимума экономические затраты.

Участникам конференции были представлены последние достижения в области травматологии и ортопедии, организована выставка современного медицинского оборудования и мастер-классы.

Установлены деловые и личные контакты с ведущими специалистами Польши, Германии, Дании, России и других стран в области травматологии и ортопедии. Состоялась встреча с профессором Медицинского Университета г.Познани Л. Романовским, результатом которой стало соглашение о дальнейшем развитии взаимовыгодного сотрудничества профильных кафедр травматологии и ортопедии двух партнерских университетов.

ТОРЖЕСТВЕННОЕ МЕРОПРИЯТИЕ ДЛЯ МОЛОДЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ УНИВЕРСИТЕТА «ПОСВЯЩЕНИЕ В ПРОФЕССИЮ – 2018»

27 ноября 2018 г. в конференц-зале морфологического корпуса УО «ВГМУ» профсоюзный комитет сотрудников и администрация университета провели торжественное мероприятие для молодых специалистов университета «Посвящение в профессию -2018».

В 2018 году на работу в учреждение направлено 22 молодых специалиста. Первое рабочее место навсегда запоминается каждому. В этот день молодые специалисты становятся творцами истории и продолжателями традиций вуза, что свидетельствует о значимости данного события. Перед посвящаемыми выступили представители администрации университета, профессорско-преподавательского состава, а также профкома сотрудников.



Торжественное мероприятие открыла Сыродоева Ольга Аркадьевна, проректор по воспитательной и идеологической работе УО «ВГМУ». Ольга Аркадьевна пожелал молодым специалистам стать достойной сменой, ставить перед собой новые цели и задачи, профессионально и ответственно подходить к решению любого вопроса, беречь добрые традиции ВГМУ. Ольга Аркадьевна подчеркнула, что сегодня часто волнует молодежь перспектива карьерного роста, но его невозможно достичь без постоянного самообразования, совершенствования знаний и умений.

От имени профессорско-преподавательского состава и наставников университета перед молодыми специалистами выступили доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Родионов Юрий Яковлевич и заведующий кафедрой анатомии человека, доктор медицинских наук, профессор Усович Александр Константинович. В своём выступлении наставники рассказали о значимости профессиональной компетентности педагога, о важности формирования знаний, умений, навыков на протяжении всей профессиональной деятельности, а также сделали акцент на том, что профессионализм специалиста не должен расходиться с его нравственной культурой.

С вариантами использования электронных ресурсов нашего ВУЗа молодых специалистов ознакомил начальник отдела дистанционного обучения Глеб Геннадьевич Синьков.

Председатель профкома сотрудников университета Алексей Константинович Погоцкий рассказал об особенностях работы первичной профсоюзной организации сотрудников ВГМУ по поддержке молодёжи, о правах и гарантиях молодым специалистам, изложил основные направления деятельности профкома сотрудников.

Председатель комиссии по работе с молодежью профкома сотрудников Наталья Эдуардовна Колчанова, изложила основные этапы подготовки молодых профсоюзных лидеров в рамках проекта «Молодой специалист, присоединяйся».

На протяжении всего мероприятия царил теплая атмосфера взаимопонимания, состоялся конструктивный диалог, в ходе которого молодые специалисты смогли задать интересующие их вопросы, после чего им были вручены свидетельства и памятные подарки от профкома сотрудников.

ОБУЧАЮЩИЙ СЕМИНАР «БУЛЛЕЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ»



В конференц-зале морфологического корпуса Витебского государственного медицинского университета 13 декабря 2018 года состоялся обучающий семинар «Буллезные дерматозы», в котором приняли участие свыше 100 преподавателей университета, клинических ординаторов, студентов, а также практических врачей из Витебской и Могилевской областей.

Буллезные дерматозы – большая группа за-

болеваний с объединяющим клиническим признаком – формированием пузырей на коже и/или слизистых. Ряд из них проходят самостоятельно, другие требуют активного вмешательства или длительной поддерживающей терапии с применением иммуносупрессивных препаратов. Заболевания могут крайне не напоминать друг друга клинически, но требуют отличающихся методов лечения, характеризуются различным течением, прогнозом и ассоциациями с сопутствующей патологией. Только тесное сотрудничество врачей различных специальностей (дерматологов, патоморфологов, врачей – лаборантов, терапевтов, аллергологов) позволяет установить диагноз, назначить рациональную терапию и контролировать безопасность ее применения.

Обучающий семинар «Буллезные дерматозы» для врачей – интернов и молодых специалистов по специальностям «дерматовенерология», «патологическая анатомия» и «врач общей практики» проводился кафедрой дерматовенерологии Витебского государственного медицинского университета под кураторством доцента И.В. Тихоновской и при поддержке отдела клинической ординатуры и интернаты университета, кафедр патологической анатомии с курсом судебной медицины, общей и клинической

фармакологии с курсом ФПК и ПК, внутренних болезней № 2.

Было прочитано 6 лекций (профессор В.П. Адашкевич, доцент И.В. Тихоновская, доцент М.А. Катина, доцент О.В. Лесничая, доцент Т.М. Соболенко, клинический ординатор кафедры дерматоневрологии О.В. Морозова), разобран клинический случай редкого дерматоза. В своих презентациях лекторы отражали современные достижения науки в изучении буллезных дерматозов. Особое внимание уделялось современным методам диагностики и доказательным методам лечения этой группы заболеваний. Крайне актуальным было обсуждение тяжелых форм аллергической реакции организма на лекарственные препараты.

Организаторы семинара надеются, что полученные знания молодые специалисты будут применять в практической деятельности.

ВИЗИТ ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК КУЗНЕЦОВА ДМИТРИЯ АНАТОЛЬЕВИЧА

С 20 по 21 декабря 2018 года в УО «ВГМУ» состоялся визит Кузнецова Дмитрия Анатольевича, заведующего кафедрой управления и экономики фармации Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, доктора фармацевтических наук, доцента, провизора высшей квалификационной категории. Были прочитаны лекции для студентов, сотрудников фармацевтического факультета и слушателей ФПК и ПК на темы: «Фармацевтическая безопасность: проблемы и решения»; «Кадровое обеспечение фармацевтического сектора здравоохранения в Российской Федерации». Также состоялся открытый диалог с лектором.

Данный визит проходил в рамках программы академической мобильности и способствовал укреплению международного сотрудничества в области учебной и научной деятельности между Рязанским и Витебским государственными медицинскими университетами.

ВИЗИТ ДОЦЕНТА МАКСИМОВОЙ НАТАЛЬИ ВЛАДИМИРОВНЫ

В рамках академической мобильности 26-27 декабря 2018 г. кафедру челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК посетила Максимова Наталья Владимировна, доцент кафедры хирургической стоматологии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

В рамках визита Наталья Владимировна провела цикл лекций, посвященный наиболее актуальным вопросам патологии челюстно-лицевой области, сделав акцент на профилактике, диагностике и методах лечения злокачественных опухолей головы и шеи. Лекции вызвали большой интерес у студентов стоматологического факультета, а преподаватели смогли обменяться опытом с коллегой из РязГМУ, обсудить ряд клинических ситуаций.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

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.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

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 резюме). 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.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. Структурированное резюме оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

3. В разделе «Введение» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением 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.

4. 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.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** 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. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. 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, 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.

Подписано в печать 28.01.2019 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 14,42.

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, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.