



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
№3
(май-июнь)



Уважаемые коллеги!

Учреждению образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в этом году исполняется 85 лет. За эти годы университет стал одним из ведущих учреждений образования нашей страны, пользующихся огромным уважением коллег и доверием граждан нашей страны.

В настоящее время в университете ведётся активная работа по реализации следующих проектов:

– создание симуляционного центра – учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения. Наличие такого центра позволит студентам овладеть практическими навыками оказания экстренной и неотложной помощи; используя роботизированные тренажёры, значительно повысить уровень профессиональных компетенций; отработать медицинские манипуляции, в том числе высокотехнологичные; в полном объёме освоить работу с медицинской техникой;

– оборудование нового учебно-лабораторного корпуса, который должен стать современной научно-исследовательской и образовательной базой для студентов и сотрудников университета. В корпусе предполагается размещение кафедр фармацевтического профиля, ряда научно-исследовательских лабораторий и опытного производства;

– открытие симуляционной аптеки, где студенты будут отрабатывать практические (профессиональные) навыки.

Реализация данных проектов направлена на решение основной задачи системы здравоохранения – сохранение и укрепление здоровья людей, формирование здорового образа жизни.

В преддверии юбилея мы обращаемся к вам, питомцы alma-mater, ко всем нашим друзьям и к тем, кому не безразлична судьба и развитие одного из старейших вузов Беларуси, с просьбой оказать спонсорскую помощь, которая будет направлена на создание и укрепление материально-технической базы.

Наши банковские реквизиты:

УО «Витебский государственный медицинский университет»

пр-т Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск

р/с ВУ67АКВВ36329040600162000000

ОАО «АСБ Беларусбанк», филиал №200

Витебское областное управление

ул.Ленина, 10б, г. Витебск

БИК АКВВВУ21200

УНП 300002704 ОКПО 018968892000

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 18

№3 (май-июнь)

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:

Александр 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., Лапушева 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. 3 (May-June)

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:

Shchastniy 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;
Klochkova 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;
Lityakov 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;
Matlavska I. – professor, Poland;
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Rubnikovich S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrukunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Secretariate:

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

Editorial office: 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

Обзор

Тихоновская И.В., Катина М.А.
Субэпидермальные буллезные дерматозы.
Часть II. Буллезный пемфигоид, пемфигоид
слизистых оболочек, приобретенный буллезный
эпидермолиз

**Будрицкий А.М., Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В.,
Ивкина А.С., Суханов Д.С., Дзюба А.С.**
Составление обзоров по доклиническим
исследованиям лекарственных средств на примере
висмута субсалицилата

Хирургия

**Кунцевич М.В., Ермашкевич С.Н., Сачек М.Г.,
Петухов В.И., Тихонова Л.В.**
Факторы, оказывающие влияние на уровни
общего тестостерона сыворотки крови у мужчин
с острыми инфекционными деструкциями легких

Анестезиология и реаниматология

Кононков В.В., Марочков А.В.
Комбинированная анестезия с интратекальным
введением низких доз бупивакаина и морфин-
спинала в абдоминальной хирургии

**Точило С.А., Липницкий А.Л., Марочков А.В.,
Антипенко А.А., Борисов О.Л., Ливинская В.А.**
Интегративный показатель состояния
артериального печеночного кровотока
у пациентов при критических состояниях

Онкология

**Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Ачинович С.Л.,
Федоркевич И.В.**
Оценка патоморфоза после неoadьювантной
терапии рака молочной железы

Фтизиатрия

Будрицкий А.М., Левянкova А.Л.
Особенности структуры клинических форм,
современных методов диагностики и исходов
лечения туберкулеза в Витебской области

Кожные и венерические болезни

**Адаскевич В.П., Мяделец М.О., Стахович И.И.,
Генералов И.И.**
Возможная роль фузиформных бактерий в
этиопатогенезе периорального дерматита

CONTENTS

Review

7 Tikhonovskaya I.V., Katina M.A.
Subepidermal bullous dermatoses. Part II. Bullous
pemphigoid, mucous membrane pemphigoid,
epidermolysis bullosa acquisita

**16 Budritsky A.M., Ivkin D.Y., Okovitiy S.V.,
Ivkina A.S., Sukhanov D.S., Dziuba A.S.**
Drawing up reviews on preclinical trials of medicines
on the example of bismuth subsalicylate

Surgery

**32 Kuncsevich M.V., Ermashkevich S.N., Sachek M.G.,
Petukhov V.I., Tikhonova L.V.**
Factors influencing the serum total testosterone levels
in males with acute infectious pulmonary destructions

Anesthesiology and resuscitation

45 Kanankou V.V., Marochkov A.V.
Combined anesthesia with intrathecal administration
of low doses of bupivacain and morphine-spinal in
abdominal surgery

**52 Tachyla S.A., Lipnitski A.L., Marochkov A.V.,
Antipenko A.A., Borisov O.L., Livinskaya V.A.**
Integrative indicator of the state of hepatic arterial
blood flow in patients with critical conditions

Oncology

**61 Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Achinovich S.L.,
Fedorkevich I.V.**
The evaluation of pathomorphosis after neoadjuvant
therapy of breast cancer

Phthisiology

68 Budritsky A.M., Levyankova A.L.
The peculiarities of the clinical forms structure,
modern methods of diagnosing and tuberculosis
treatment outcomes in Vitebsk region

Skin and venereal diseases

**75 Adaskevich U.P., Miadzelets M.O., Stakhovich I.I.,
Generalov I.I.**
The possible role of fusiform bacteria in the
etiopathogenesis of perioral dermatitis

Лучевая диагностика, лучевая терапия

Пиманов С.И., Бондаренко В.М., Макаренко Е.В. 81

Двумерная эластография сдвиговой волной околопочечной висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом

Radiodiagnosis and radiotherapy

Pimanov S.I., Bondarenko V.M., Makarenko E.V.

Two-dimensional shear wave ultrasound elastography of the perirenal visceral adipose tissue in patients with metabolic syndrome

Гигиена

Борис О.А., Ильюкова И.И. 89

Методика определения класса опасности отходов производства по токсичности в остром эксперименте на теплокровных животных

Hygiene

Boris O.A., Ilyukova I.I.

The technique of determining the danger class of industrial wastes according to the toxicity in acute experiment on warm-blooded animals

Стоматология

Новак Н.В., Байтус Н.А. 99

Оценка эффективности внедрения методов эстетического лечения депульпированных зубов

Dentistry

Novak N.V., Baitus N.A.

Assessment of the efficiency of the introduction of methods of devitalized teeth aesthetic treatment

Походенько-Чудакова И.О., Кабанова А.А. 106

Динамическая электронейростимуляция в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи

Pokhodenko-Chudakova I.O., Kabanova A.A.

Dynamic electroneurostimulation in the complex treatment of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial area and the neck

Педагогика и психология высшей школы

Щастный А.Т., Пивовар М.Л., Плотников Ф.В. 114

Роль кластерной инициативы в развитии медицинского образования

Pedagogics and psychology of higher school

Shchastniy A.T., Pivavar M.L., Plotnikov P.V.

The role of cluster initiative in the development of medical education

Кабанова А.А., Церковский А.Л. 120

Анализ применения антибактериальной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи в Республике Беларусь

Kabanova A.A., Tserkovsky A.L.

The analysis of antibacterial therapy application for infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial area and the neck in the Republic of Belarus

Юбилей

К юбилею Александра Николаевича Косинца. 60 лет со дня рождения 128

Jubilee

To the 60th anniversary of A.N. Kosinets

Новости 131

News

Правила для авторов 135

Instructions for authors

СУБЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ. ЧАСТЬ II. БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД, ПЕМФИГОИД СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК, ПРИОБРЕТЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

ТИХОНОВСКАЯ И.В., КАТИНА М.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 7-15.

SUBEPIDERMAL BULLOUS DERMATOSES. PART II. BULLOUS PEMPHIGOID, MUCOUS MEMBRANE PEMPHIGOID, EPIDERMOLYSIS BULLOSA ACQUISITA

TIKHONOVSKAYA I.V., KATINA M.A.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(3):7-15.

Резюме.

Во второй части статьи, посвященной дерматозам с субэпидермальным расположением пузырей при гистологическом исследовании, описываются буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистых оболочек, приобретенный буллезный эпидермолиз. Причина этих заболеваний неизвестна. Доказана их аутоиммунная природа. Большинство из них встречаются у людей пожилого возраста, что усложняет терапию таких пациентов. Клинически и патоморфологически они напоминают друг друга, однако патогенез, течение, осложнения и ассоциированная с ними патология различны. Дифференциальная диагностика основывается на данных прямой иммунофлюоресценции. Серологические исследования являются одним из методов диагностики и используются для мониторинга эффекта терапии и тяжести заболевания. Для лечения этой группы заболеваний в основном применяются иммуносупрессивные препараты. Требуется тщательный контроль безопасности проводимого лечения. Ряд специфических тестов необходим для профилактики побочных эффектов иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистых оболочек, приобретенный буллезный эпидермолиз.

Abstract.

In the second part of the article dermatoses with subepidermal localization of blisters on histological examination such as bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita are described. The cause of these diseases is unknown. Their autoimmune nature has been proved. Most of them develop in the elderly, so problems in the care of these patients may occur. Clinically and pathomorphologically these dermatoses resemble each other, but the pathogenesis, their course, complications and the associated pathology are different. Diagnosis and differential diagnosis are based on direct immunofluorescence data. Serological studies are one of the methods of diagnosis and are used to monitor the treatment efficacy and the severity of the disease. Immunosuppressive drugs are mainly used for the treatment of this group of diseases that is why a careful monitoring of treatment safety is required. To prevent side effects of immunosuppressive therapy a number of specific tests are necessary.

Key words: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita.

Буллезный пемфигоид

Буллезный пемфигоид (БП) – хронический аутоиммунный буллезный дерматоз с субэпидермальным образованием пузырей. БП встречается

во всех странах и на всех континентах с некоторым преимуществом в европейских странах. В основном поражаются лица пожилого возраста, чаще после 60 лет. Чем старше пациент, тем выше риск развития БП. У лиц старше 90 лет риск раз-

вития БП в 300 выше, чем у лиц 60 лет и младше. Дети заболевают крайне редко, однако исключать это заболевание у них не следует. У новорожденных могут наблюдаться буллезные высыпания при передаче антител от матери, которая во время беременности страдала пемфигоидом беременных. Изучается генетическая предрасположенность к БП, у европейцев обнаружена его достоверная связь с аллелем DQB1*0301 [1-4].

Патогенез. Мишенью собственных антител при буллезном пемфигоиде являются 2 гемидесмосомальных белка базальной мембраны: BP180 (BPAG2, коллаген XVII) и BP230 (BPAG1). BP180 является трансмембранным протеином с большим коллагеновым экстрацеллюлярным доменом, BP230 – цитоплазматический протеин, относящийся к семейству плакинов. BP230 также экспрессируется в центральной и периферической нервной системе. Домен NC16a эктодомена BP180 определяется как иммунодоминантный домен [1-4]. Иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA) показывает, что у пациентов с БП циркулирующие в сыворотке аутоантитела против BP180 встречаются в 79-93% случаев и их уровень коррелирует с тяжестью заболевания, анти-BP-230 антитела определяются реже – в 57-63% случаев и с тяжестью заболевания не коррелируют, но ассоциированы с локализованными типами БП и паранеопластическим БП. Последние исследования показывают, что в патогенезе БП может играть роль IgE в качестве анти-BP180 антитела. Его роль косвенно подтверждается эффектом омализумаба, который является моноклональным анти-IgE антителом [5-7]. Как редким вариантом буллезного пемфигоида описан анти-r200 пемфигоид с преимущественным поражением кожи ладоней и подошв, клинически напоминая дисгидрозиформный буллезный пемфигоид или дисгидротическую экзему [8]. Факторами риска развития БП являются психоневрологические расстройства (деменция, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, инсульт), биполярные расстройства, прикованность к постели. БП может быть индуцирован лекарствами: диуретиками (чаще всего антагонисты альдостерона, например спиронолактон), фуросемидом, буметанидом, нейролептиками, анальгетиками (финацетин), Д-пеницилламином, антибиотиками (ципрофлоксацин, амоксициллин), каптоприлом, препаратами золота и йода [9, 10].

Клинические проявления. В течение БП выделяют добуллезную и буллезную стадии. В

добуллезной стадии, которая может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев, БП проявляется плохо поддающемуся лечению зудом и может напоминать токсикодермию, почесуху, чесотку, крапивницу, экзему. Буллезная стадия характеризуется возникновением пузырей, пузырьков на клинически здоровой или эритематозной коже в сочетании с уртикарными папулами или отечными бляшками. Высыпания симметричны, локализуются на коже туловища и сгибателях, склонны приобретать кольцевидные или фигурные очертания, при поражении складок наблюдаются вегетации. Пузыри очень напряженные, содержат прозрачную жидкость, иногда она может приобретать геморрагический характер. Симптом Никольского отрицательный. Полость рта поражается приблизительно у 30% пациентов, другие слизистые поражаются редко.

Описано несколько атипичных форм распространенного и ограниченного буллезного пемфигоида (табл. 1) [1-4, 11]. К этой группе заболеваний относится и пемфигоид беременных [12].

Диагностика буллезного пемфигоида включает клинические проявления, цитологическое исследование мазков – отпечатков, гистологические данные, ПИФ серологические исследования.

Патогистологическое исследование. Определяются субэпидермальные пузыри с эозинофилами и/или нейтрофилами, дермальными инфильтратами, содержащими эозинофилы и/или нейтрофилы и увеличенным количеством эозинофилов вдоль базальной мембраны. В добуллезную стадию гистологическая картина может быть неспецифической и представлена эозинофильным спонгиозом.

Прямая иммунофлюоресценция. ПИФ является решающим тестом в диагностике БП. Для этого исследования забор кожи производится перифокально и помещается в специальную фиксирующую среду (аналогично забору материала при исследовании на вульгарную пузырчатку). Для БП характерно линейное расположение IgG и/или C3 вдоль эпидермально-дермального соединения. Иногда могут встречаться IgA и IgE с таким же расположением.

Серологическое исследование (непрямая иммунофлюоресценция и иммуноферментный анализ) включает обнаружение циркулирующих IgG к BP180 и BP230. Вначале определяется наличие антител к BP180 методом ИФА, затем (при отрицательном результате) антител к BP230. Следует помнить, что эти тесты могут быть позитив-

Таблица 1 – Атипичные формы буллезного пемфигоида

Атипичный распространенный БП	Атипичный локализованный БП
Дисгидрозиформная	Претибиальный
Вегетирующая	Пемфигоид вульвы
Узловатая	Перистомальный пемфигоид
Везикулезная (пузырьковая)	Пемфигоид области пупка
Напоминающая токсический эпидермальный некролиз	Пемфигоид культи конечности (пемфигоид дистальной части ампутированной конечности)
Узелковый пемфигоид	Пемфигоид парализованной конечности
Экземаподобный	Пемфигоид на месте радиотерапии (может быть распространенным)
Эритродермический	Пемфигоид Бранстинга-Перри (рубцующийся пемфигоид)

ны при других зудящих дерматозах и у здоровых людей, поэтому имеют значение для диагностики совместно с гистологическими данными и ПИФ [13-17].

Дифференциальный диагноз. В добуллезную стадию БП дифференцируют с пруриго, крапивницей, чесоткой, токсикодермией, укусами насекомых; в буллезную стадию – с пузырьчаткой, герпетиформным дерматозом Дюринга, буллезной токсикодермией, синдромом Стивенса-Джонсона, поздней кожной порфирией, контактно-аллергическим дерматитом, приобретенным буллезным эпидермолизом. У детей БП дифференцируется также с врожденным буллезным эпидермолизом и пиодермией [1-4, 18].

Лечение. Аппликация сильнодействующих топических глюкокортикостероидов (ГК), например, клобетазола пропионат в дозе 20-30 мг в день в течение 1 месяца и 2 недель после достижения ремиссии с последующим постепенным снижением дозы в течение 6-9 месяцев, предотвращает развитие осложнений глюкокортикостероидной терапии и, по ряду исследований, является первой линией терапии БП при локализованных формах БП и БП средней тяжести. ГК наносятся на все тело, включая здоровую кожу, пузыри и эрозии, исключая лицо. Увеличение дозы больше 40 мг в сутки может быть в случае отсутствия эффекта от лечения в течение 1-3 недель. Ряд исследователей отмечает, что суперсильные топические ГК особенно эффективны против анти-VP180 антител. Альтернативой для топических ГК могут служить топические иммуномодуляторы (такролимус).

Первой линией системной терапии служат глюкокортикостероиды (преднизолон). В зависимости от тяжести заболевания преднизолон применяется в дозе от 0,3 до 1 мг/кг в сутки. Предпочтительная доза – 0,5 мг/кг. Более высокие дозы преднизолона (в отличие от вульгарной пузырьчат-

ки), как правило, не требуются. Следует помнить, что чем выше доза преднизолона, тем больший риск развития побочных эффектов и смерти пациента от них (чаще всего системные инфекции), но эффект лечения не отличается от более низких доз. Чаще всего терапевтический эффект достигается за 1-2 недели после начала терапии, если этого не происходит в течение 3 недель, то доза повышается до 0,75 мг/кг. Снижение дозы начинается через 15 дней после достижения терапевтического эффекта, но возможно и раньше. После достижения терапевтического эффекта доза снижается медленно от 4 до 6 месяцев от начала терапии до достижения минимальной дозы 0,1 мг/кг. В случае отсутствия обострения на этой дозе в течение 4-6 месяцев лечение можно прекратить. Таким образом, лечение БП может продолжаться от 9 до 12 месяцев. При снижении дозы необходимо учитывать собственный опыт или опыт клиники, однако существует мнение, что прекращение лечения в течение 6 месяцев приводит к быстрому обострению. Как пример режима снижения дозы существуют следующие схемы: первая – снижать преднизолон с шагом 20 мг 1 раз в неделю при дозе 60 мг/сутки и больше, с шагом 10 мг 1 раз в неделю при дозе 30-60 мг/сутки и с шагом 5 мг в неделю с дозой 30 мг/сутки и физиологической дозой; вторая схема – снижение преднизолона на 20% от исходной дозы каждые две недели. Если обобщать заключение о режиме снижения дозы ГК, то необходимо придерживаться правила: чем меньше доза ГК, тем меньше должен быть шаг. При тяжелых формах заболевания для достижения быстрого терапевтического эффекта применяется пульс – терапия метилпреднизолоном внутривенно ежедневно 0,5-1 г три дня подряд. При проведении такого лечения должна быть доступность реанимационных отделений и отделений интенсивной терапии из-за риска развития нарушений сердечного ритма [1-4, 9, 17].

Альтернативная терапия для лечения БП применяется при наличии противопоказаний к системной ГК терапии: сахарный диабет, выраженный остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, однако эффективность этого лечение имеет низкий уровень доказательств.

Применяются: тетрациклины (окситетрацилин 2 г в день, доксициклин 200 мг в день перорально) в виде монотерапии или в сочетании с никотинамидом (до 2 г в день перорально), азатиоприн от 1 до 3 мг/кг в сутки (доза подбирается в зависимости от активности тиопурин метилтрансферазы: у пациентов с генетически детерминированным дефектом этого фермента повышается риск супрессии костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), микофенолаты (микофенолата мофетил 2 г в сутки, микофенольная кислота 1 - 44 г в сутки перорально), метотрексат до 15 мг однократно в неделю перорально, подкожно или внутримышечно, дапсон 1-5 мг/кг в сутки перорально. Циклоспорин из-за нефротоксичности, нейротоксичности и повышения артериального давления применять для лечения БП не рекомендуется [9, 17].

Есть ряд исследований, указывающих, что при распространенных, торпидных к лечению случаях эффективны ритуксимаб, омализумаб и внутривенный иммуноглобулин [18-20].

Прогноз. Хорошим БП считается длительная ремиссия или полное выздоровление после проведения основного курса лечения. Высокие титры анти-VP180 антител в начале заболевания и после прекращения терапии говорят о повышенном риске рецидива в течение 1 года после прекращения лечения. Определение уровня анти-VP180 антител на 0, 60 и 150 день лечения позволяет предсказать риск развития рецидива [17-19].

Ассоциации с БП заболевания. Из дерматологических заболеваний БП наблюдается в сочетании с псориазом и красным плоским лишаем, часто локализуясь на бляшках. У пациентов с БП чаще встречаются лимфопролиферативные заболевания, рак ЖКТ, легких, мочеполовой системы, но, скорее всего, эти заболевания характерны для возрастных групп, поэтому пациентам необходимо проводить скрининг на соответствующую онкологическую патологию. БП может встречаться у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями: аутоиммунным тиреоидитом, болезнью Крона, ревматоидным артритом, дерматомиозитом, красной волчанкой, аутоиммунной тромбоцитопенией.

Пемфигоид слизистых оболочек

Пемфигоид слизистых оболочек (син.: рубцующийся пемфигоид, рубцующийся пемфигоид глаз, доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек) – заболевание из группы пемфигоидов с преимущественным поражением слизистых (конъюнктивы, полость рта, гортань, пищевод, слизистая носа, гениталии). Поражения кожи минимальны или отсутствуют. Заболевание чаще встречается у лиц старше 60 лет, с доминированием у женщин.

Патогенез. Главным антигеном – мишенью при пемфигоиде слизистых (ПС) является VP180, однако в отличие от буллезного пемфигоида IgG направлены против его С-терминальных эпитопов (LAD – 1). У части пациентов вырабатываются антитела к ламинину 332 (син.: эпителин, ламинин 5), ламинину 331 (ламинин 6), интегринам $\alpha 6$ и $\beta 4$ и коллагену XII типа. Присутствие антител к ламинину 332 является признаком наличия малигнизации у 25% пациентов. Плохим прогностическим фактором течения заболевания является наличие одновременно IgG и IgA. Фиброз развивается из-за вторичной активации воспалительными цитокинами фибробластов [21].

Клинические проявления. В полости рта ПС проявляется эритемой, эрозиями, псевдомембранами, иногда интактными пузырями, при поражении десен – десквамативным гингивитом, могут выпадать зубы. Заканчивается процесс поверхностным рубцеванием. Высыпания могут быть на губе, щеках, деснах, языке. Если заболевание ограничивается полостью рта, то оно более благоприятно по течению по сравнению с поражением глаз, носоглотки, пищевода, гортани и слизистых гениталий. При поражении глаз наблюдаются явления конъюнктивита, фотофобия, эрозии роговицы. Процесс заканчивается симблефароном, анкилоблефароном, энтропионом и слепотой. При поражении носа появляются эрозии на слизистой, корки и рубцевание, что может привести к затрудненному носовому дыханию. Поражение пищевода характеризуется дисфагиями, болью при еде и формированием стриктур. Эрозии и язвы аногенитальной области могут привести к кровотечению. Кожа при ПС поражается редко. При таком течении заболевания пузыри локализуются чаще всего в верхней части туловища и на голове, могут сопровождаться вегетациями, заживают рубцеванием и рубцовой алопецией на голове или формированием вторичных пигментаций [21, 22].

Диагноз. Патоморфологическая картина ПС соответствует патоморфологической картине БП: субэпидермальный пузырь с эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами; рубцовые изменения отмечаются в старых или рецидивирующих поражениях.

Прямая иммунофлюоресценция. Непрерывное линейное отложение IgG и/или C3 в зоне базальной мембраны. Может также наблюдаться отложение IgA.

Непрямая иммунофлюоресценция. Отложение антител к BP180 и интегринам $\alpha 6/\beta 4$ в эпидермальной (верхней) стороне части lamina lucida, к ламинину 332, ламинину 331, коллагену XII типа в дермальной (нижней) ее части.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз ПС проводят с БП, вульгарной пузырчаткой, приобретенным буллезным эпидермолизом, красным плоским лишаем (буллезная и пемфигоидная формы), многоформной экссудативной эритемой, буллезной системной красной волчанкой. Отличить ПС от БП и приобретенного буллезного эпидермолиза сложно по нескольким причинам: количество циркулирующих антител при ПС меньше, чем при БП; обнаружение антител к С-терминальному эпитопу BP180 недоступно в рутинной практике; в нижней части lamina lucida откладываются антитела к ламинину 332 и анти – p200 антитела [21-23].

Лечение. Основная цель лечения – предотвращение рубцевания, особенно при поражении глаз, носоглотки, гортани, пищевода. Топическое лечение включает применение глюкокортикостероидов высокой степени активности, топических кортикостероидов внутриочагово. Альтернативой топическим глюкокортикостероидам может быть топический такролимус.

Для выбора системной терапии Первый международный консенсус по пемфигоиду слизистых оболочек (2002) рекомендует использовать понятия «пациенты высокого риска» и «пациенты низкого риска». К «пациентам высокого риска» относятся пациенты с поражением в одной любой из областей: глаза, носоглотка, гениталии, пищевод, гортань. Для инициативной терапии этих пациентов рекомендуется назначать преднизолон 1-1,5 мг/кг/день вместе с циклофосфамидом 1-2 мг/кг/день. Альтернативой циклофосфамиду может быть азатиоприн 1-2 мг/кг/день (после определения уровня тиопуринов метилтрансферазы), однако он действует медленно. Альтернативным препаратом инициативной

терапии может быть дапсон (после определения уровня глюкозы – 6 - фосфатдегидрогеназы) в начальной дозе 50 мг/день с постепенным ее повышением. Эффективной является доза дапсона 100-200 мг/день, однако его эффект наступает медленно. Есть наблюдения эффективности иммуноглобулина внутривенно по 2 мг/кг циклами, микофенолата мофетила 35-45 мг/кг/день, метотрексата 12,5-22,5 мг/нед, циклоспорина 100-250 мг/день, блокаторов ФНО α (этанерсепт по 25-50 мг один или два раза в неделю), ритуксимаба 375 мг/м² 1 раз в 4 недели. Лечение «пациентов низкого риска» (поражается только полость рта или полость рта и кожа) включает дапсон, начиная с 50 мг/день, постепенно повышая дозу, преднизолон 0,5 мг/кг/день, тетрациклин 1500-2000 мг/день в сочетании с никотиамидом 2-2,5 г/день [24].

Приобретенный буллезный эпидермолиз

Приобретенный буллезный эпидермолиз (ПБЭ) – редкий аутоиммунный дерматоз с буллезными поражениями кожи и слизистых, клинически напоминает буллезный пемфигоид, пемфигоид слизистых, врожденный буллезный эпидермолиз. Из-за относительной редкости дерматоза сложно сказать о его эпидемиологии. Заболевать могут лица разного возраста, но чаще в третьей и пятой декаде жизни.

Патогенез. ПБЭ развивается из-за выработки аутоантител класса IgG к коллагену 7 типа (C α 7), который является компонентом якорных фибрилл (специальные структуры, соединяющие эпидермис, базальную мембрану и дерму). Аутоиммунная природа ПБЭ может объясняться частым наличием HLA – DR2 у пациентов с этим заболеванием. Как известно, HLA – DR2 ассоциирован с гипериммунной реакцией организма [25, 26].

Клинические проявления. Выделяются две большие формы ПБЭ: классическая, или механобуллезная форма ПБЭ, и неклассическая, или немеханобуллезная форма. К последней относят пемфигоидоподобный, напоминающий рубцующийся пемфигоид, напоминающий пемфигоид Бранстина – Перри (Brunsting-Perry pemphigoid), напоминающий IgA – линейный дерматоз ПБЭ (табл. 2). Различные клинические формы могут присутствовать одновременно (чаще всего сочетаются классическая и пемфигоидоподобная формы), трансформироваться друг в друг с мед-

Таблица 2 – Клинические проявления приобретенного буллезного эпидермолиза

Клиническая форма	Клинические проявления
Классический ПБЭ (приобретенная механобуллезная болезнь)	Хрупкость кожи, невоспалительные пузыри (могут быть с геморрагическим содержимым) в местах повышенной травматизации (локти, колени, кисти, стопы, область крестца), на слизистых (полость рта, пищевод); корочки, чешуйки, эрозии, дистрофия ногтей, рубцы, милиумы. Имитирует врожденный буллезный эпидермолиз
Пемфигоидоподобная форма	Сочетание клинических проявлений буллезного пемфигоида и классической формы ПБЭ
Напоминающий пемфигоид слизистых	Пузыри на слизистых (полость рта, конъюнктив, верхняя часть пищевода, влагалище, анус) с поражением или без гладкой кожи, которые регрессируют с формированием рубца. Возможно поражение трахеи. В отличие от классической формы нет поражения кожи на местах, подверженных травматизации
Напоминающий пемфигоид Бранстинга-Перри	Буллезные высыпания на голове и шее с формированием рубца
Напоминающий линейный IgA – буллезный дерматоз	Напряженные пузыри, пузырьки, склонные к формированию кольцевидных очагов с поражением слизистых

ленным формированием в конечном итоге классического ПБЭ [25-28]. Осложнениями ПБЭ являются рубцы, контрактуры и стеноз пищевода.

Диагноз. Диагноз ПБЭ – трудная задача, поскольку бывает крайне сложно отличить его от других буллезных дерматозов, в первую очередь от БП. ПБЭ нужно подозревать, если у пациента с клинической картиной БП вовлечены слизистые, волосистая часть головы и шея, эрозии заживают с формированием рубца и милиумов, или заболевание развилось до 70 лет. «Золотой стандарт» – иммуноэлектронная микроскопия, позволяющая определить уровень отложения IgG – недоступный метод в практическом здравоохранении. Гистологические данные аналогичны другим субэпидермальным дерматозам.

ПИФ. Обнаруживается отложение IgG на дермальной стороне искусственного пузыря в виде u – пилообразных линейных паттернов (Direct Salt Splint Skin Immunofluorescence, DSSSI). Клинические проявления, наличие субэпидермальных пузырей и отложение IgG в зоне базальной мембраны в виде u - пилообразных линейных паттернов могут быть достаточными для установления диагноза ПБЭ [26]. Для обнаружения антител против COL VII применяется иммуноблоттинг, ИФА [26].

Дифференциальный диагноз. ПБЭ дифференцируют с БП, поздней кожной порфирией, буллезной формой красной волчанки.

Лечение ПБЭ. Необходимо исключать трав-

матизацию кожи и вторичное инфицирование эрозий. Местно применяются топические глюкокортикостероиды. Универсальных рекомендаций по системному лечению ПБЭ нет. Лучшую эффективность показывает колхицин 0,6-2,5 мг/день (оценка эффекта через 6 месяцев), дапсон 1-2 мг/кг/день. Возможна комбинация этих препаратов. Воспалительные формы могут реагировать на системные глюкокортикостероиды в дозировке от 0,5 до 1,5 мг/кг/день как монотерапия, так и в комбинации с дапсоном или колхицином. Для лечения ПБЭ также применяется циклоsporин 3-9 мг/кг/день (монотерапия или комбинация с глюкокортикостероидами), высокие дозы внутривенного иммуноглобулина 400 мг/кг/день курсами по 5 дней 1 раз в 4 – 6 недель с увеличением интервала между циклами, низкие (500 мг) или высокие (1000 мг) дозы ритуксимаба на 1 и 15 день лечения [25, 28, 29].

Заключение

Таким образом, учитывая клиническую схожесть субэпидермальных дерматозов, но различные течение и осложнения, для диагностики этой группы заболеваний необходимы иммуногистологические методы и электронная микроскопия. Для дерматолога должны быть доступны иммуносупрессивные препараты различных групп, что позволит снижать риск побочных эффектов и повысить качество оказания медицинской помощи.

Литература

1. Аутоиммунные заболевания пожилого возраста: пемфигоиды / О. Хорват [и др.] // Дерматолог. – 2015. – № 3/4. – С. 242–248.
2. Григорьев, Д. В. Буллезный пемфигоид Левера / Д. В. Григорьев // РМЖ. Дерматология. – 2014. – № 8. – С. 598–604.
3. Буллезный пемфигоид Левера в практике врача-дерматолога / З. А. Невозинская [и др.] // Consilium medicum. Дерматология. – 2016. – № 3. – С. 10–11.
4. Сучкова, О. М. Буллезный пемфигоид / О. М. Сучкова // Бюл. мед. интернет-конф. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 519.
5. Hashimoto, T. Immunoglobulin E Autoantibodies in Bullous Pemphigoid Detected by Immunoglobulin E Enzyme-Linked Immunosorbent Assays / T. Hashimoto, D. Tsuruta, N. Ishii // JAMA Dermatol. – 2017 Jan. – Vol. 153, N 1. – P. 15–17.
6. IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases / N. van Beek [et al.] // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 12, N 3. – P. 267–277.
7. IgE blockade in autoimmunity: Omalizumab induced remission of bullous pemphigoid / T. James [et al.] // Clin. Immunol. – 2019 Jan. – Vol. 198. – P. 54–56.
8. Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid / J. M. Meijer [et al.] // JAMA Dermatol. – 2016 Aug. – Vol. 152, N 8. – P. 897–904.
9. Bech, R. Comorbidities and Treatment Strategies in Bullous Pemphigoid: An Appraisal of the Existing Literature / R. Bech, L. Kibsgaard, C. Vestergaard // Fron. Med. – 2018. – Vol. 5. – Art. 238.
10. Clinical and Immunologic Factors Associated With Bullous Pemphigoid Relapse During the First Year of Treatment A Multicenter, Prospective Study / F. Fichel [et al.] // JAMA Dermatol. – 2014 Jan. – Vol. 150, N 1. – P. 25–33.
11. Тихоновская, И. В. Локализованный рубцующийся пемфигоид Brunsting - Peryu, клинически напоминающий красную волчанку: случай из практики / И. В. Тихоновская, О. В. Лесничая // Дерматовенерология. Косметология. – 2015. – № 1. – С. 95–99.
12. Адаскевич, В. П. Дерматозы беременных : метод. рекомендации / В. П. Адаскевич. – Минск : Проф. изд., 2018. – 69 с.
13. Колос, Ю. В. Буллезные дерматозы: диагностическое значение определения аутоантител методом иммуноферментного анализа / Ю. В. Колос, А. М. Лукьянов // Здравоохранение. – 2014. – № 3. – С. 56–61.
14. Махнева, Л. В. Экспрессия молекул адгезии кадгеринового комплекса и их роль в диагностике при аутоиммунных буллезных дерматозах / Л. В. Махнева, Л. В. Белецкая // Фундам. исслед. – 2012. – № 1. – С. 59–63.
15. Козловская, В. В. Дерматозы, сопровождающиеся отслойкой эпидермиса / В. В. Козловская, А. Бёр-Ауер // Consilium medicum. Дерматология. – 2014. – № 4. – С. 24–27.
16. Witte, M. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases / M. Witte, D. Zillikens, E. Schmidt // Front. Med. – 2018 Nov. – Vol. 5. – P. 296.
17. Bernard, F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment / P. Bernard, F. Antonicelli // Am. J. Clin. Dermatol. – 2017 Aug. – Vol. 18, N 4. – P. 513–528.
18. Shetty, S. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature / S. Shetty, A. R. Ahmed // J. Drugs Dermatol. – 2013 Jun. – Vol. 12, N 6. – P. 672–677.
19. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update / A. Czernik [et al.] // Autoimmunity. – 2012 Feb. – Vol. 45, N 1. – P. 111–118.
20. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature / N. Kremer [et al.] // Am. J. Clinical. Dermatology. – 2019 Apr. – Vol. 20, N 2. – P. 209–216.
21. Gupta, R. Epidermolysis bullosa acquisita / R. Gupta, D. T. Woodley, M. Chen // Clin. Dermatol. – 2012 Jan-Feb. – Vol. 30, N 1. – P. 60–69.
22. Mucous membrane pemphigoid as a cause of acute dysphagia – an endoscopic study / K. Sawicka [et al.] // Prz. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 10, N 4. – P. 247–249.
23. Bruch-Gerharz, D. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy / D. Bruch-Gerharz, M. Hertl, T. Ruzicka // Eur. J. Dermatol. – 2007 May-Jun. – Vol. 17, N 3. – P. 191–200.
24. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment, and Prognostic Indicators / L. S. Chan [et al.] // Arch. Dermatol. – 2002 Mar. – Vol. 138, N 3. – P. 370–379.
25. Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options / M. Kasperkiewicz [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2016 Jan. – Vol. 136, N 1. – P. 24–33.
26. Приобретенный буллезный эпидермолиз: описание клинического случая / В. В. Чикин [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 109–118.
27. Vorobyev, A. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita / A. Vorobyev, R. J. Ludwig, E. Schmidt // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2017 Feb. – Vol. 13, N 2. – P. 157–169.
28. Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients / H. Iwata [et al.] // Orphanet. J. Rare Dis. – 2018 Sep. – Vol. 13, N 1. – P. 153.
29. Bevans, S. L. The use of rituximab in treatment of epidermolysis bullosa acquisita: Three new cases and a review of the literature / S. L. Bevans, N. Sami // Dermatol. Ther. – 2018 Nov. – Vol. 31, N 6. – P. e12726.

Поступила 27.12.2018 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Khorvat O, Yankaskova Y, Valker A, Sardi M. Autoimmune diseases of the elderly: pephigoids. Dermatolog. 2015;(3-4):242-8. (In Russ.)
2. Grigor'yev DV. Lever's bullous pemphigoid. RMZh. Dermatologiya. 2014;(8):598-604. (In Russ.)
3. Nevozninskaya ZA, Korsunskaya IM, Denisova EV, Guseva SD, Stoyanova GN, Cherepneva OV, i dr. Lever's bullous pemphigoid in a dermatologist's practice. Consilium

- Medicum Dermatologia. 2016;(3):10-1. (In Russ.)
4. Suchkova OM. Bullseed pemphigoidium. Biul Med Internet-konf. 2014;4(5):519. (In Russ.)
 5. Hashimoto T, Tsuruta D, Ishii N. Immunoglobulin E Autoantibodies in Bullous Pemphigoid Detected by Immunoglobulin E Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. JAMA Dermatol. 2017 Jan;153(1):15-17. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.4593
 6. van Beek N, Schulze FS, Zillikens D, Schmidt E. IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(3):267-77. doi: 10.1586/1744666X.2016.1123092
 7. James T, Salman S, Stevenson B, Bundell C, Kelly G, Nolan D, et al. IgE blockade in autoimmunity: Omalizumab induced remission of bullous pemphigoid. Clin Immunol. 2019 Jan;198:54-56. doi: 10.1016/j.clim.2018.12.015
 8. Meijer JM, Diercks GF, Schmidt E, Pas HH, Jonkman MF. Laboratory Diagnosis and Clinical Profile of Anti-p200 Pemphigoid. JAMA Dermatol. 2016 Aug;152(8):897-904. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.1099
 9. Bech R, Kibsgaard L, Vestergaard C. Comorbidities and Treatment Strategies in Bullous Pemphigoid: An Appraisal of the Existing Literature. Fron Med. 2018;5: art 238.
 10. Fichel F, Barbe C, Joly P, Bedane C, Vabres P, Truchetet F, et al. Clinical and Immunologic Factors Associated With Bullous Pemphigoid Relapse During the First Year of Treatment A Multicenter, Prospective Study. JAMA Dermatol. 2014 Jan;150(1):25-33. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5757
 11. Tikhonovskaya IV, Lesnichaya OV. Localized scarring pemphigoid Brunsting - Perry, clinically reminiscent of lupus erythematosus: a case study. Dermatovenerologiya Kosmetologiya. 2015;(1):95-9. (In Russ.)
 12. Adaskevich VP. Dermatoses of pregnant women: metod. rekomendatsii. Minsk, RB: Prof izd; 2018. 69 p. (In Russ.)
 13. Kolos YuV, Luk'yanov AM. Bullous dermatoses: diagnostic value of autoantibody detection by enzyme immunoassay. Zdravookhranenie. 2014;(3):56-61. (In Russ.)
 14. Makhneva LV, Beletskaya LV. Expression of cadherine complex adhesion molecules and their role in diagnostics of autoimmune bullous dermatoses. Fundam Issled. 2012;(1):59-63. (In Russ.)
 15. Kozlovskaya VV, Beer-Auer A. Dermatoses accompanied by epidermal detachment. Consilium Medicum Dermatologia. 2014;(4):24-7. (In Russ.)
 16. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. Front Med. 2018 Nov;5:296. doi: 10.3389/fmed.2018.00296
 17. Bernard F, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017 Aug;18(4):513-528. doi: 10.1007/s40257-017-0264-2
 18. Shetty S, Ahmed AR. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature. J Drugs Dermatol. 2013 Jun;12(6):672-7.
 19. Czernik A, Toosi S, Bystryń JC, Grando SA. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update. Autoimmunity. 2012 Feb;45(1):111-8. doi: 10.3109/08916934.2011.606452
 20. Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, Mimouni D, Lapidot M, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. Am J Clin Dermatol. 2019 Apr;20(2):209-216. doi: 10.1007/s40257-018-0401-6
 21. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. Clin Dermatol. 2012 Jan-Feb;30(1):60-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.011
 22. Sawicka K, Baraniak J, Michalska-Jakubus M, Przyszlak-Szabala M, Pietrzak A, Mosiewicz J, et al. Mucous membrane pemphigoid as a cause of acute dysphagia – an endoscopic study. Prz Gastroenterol. 2015;10(4):247-9. doi: 10.5114/pg.2015.49475
 23. Bruch-Gerharz D, Hertl M, Ruzicka T. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy. Eur J Dermatol. 2007 May-Jun;17(3):191-200.
 24. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment, and Prognostic Indicators. Arch Dermatol. 2002 Mar;138(3):370-9.
 25. Kasperkiewicz M, Sadik CD, Bieber K, Ibrahim SM, Manz RA, Schmidt E, et al. Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options. J Invest Dermatol. 2016 Jan;136(1):24-33. doi: 10.1038/JID.2015.356
 26. Chikin VV, Znamenskaya LF, Nefedova MA, Charikov VA. Purchased bullous epidermolysis: description of a clinical case. Vestn Dermatologii Venerologii. 2015;(3):109-18. (In Russ.)
 27. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Feb;13(2):157-169. doi: 10.1080/1744666X.2016.1221343
 28. Iwata H, Vorobyev A, Koga H, Recke A, Zillikens D, Prost-Squarcioni C, et al. Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. Orphanet J Rare Dis. 2018 Sep;13(1):153. doi: 10.1186/s13023-018-0896-1
 29. Bevans SL, Sami N. The use of rituximab in treatment of epidermolysis bullosa acquisita: Three new cases and a review of the literature. Dermatol Ther. 2018 Nov;31(6):e12726. doi: 10.1111/dth.12726

Submitted 27.12.2018

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Тихоновская И.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Катина М.А. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

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

Katina M.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenerology, 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: maryia26-77@mail.ru – Катина Мария Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenerology. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Mariya A. Katina.

СОСТАВЛЕНИЕ ОБЗОРОВ ПО ДОКЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ ВИСМУТА СУБСАЛИЦИЛАТА

БУДРИЦКИЙ А.М.¹, ИВКИН Д.Ю.², ОКОВИТЫЙ С.В.², ИВКИНА А.С.², СУХАНОВ Д.С.²,
ДЗЮБА А.С.³

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

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³АО «Фармпроект», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 16-31.

DRAWING UP REVIEWS ON PRECLINICAL TRIALS OF MEDICINES ON THE EXAMPLE OF BISMUTH SUBSALICYLATE

BUDRITSKY A.M.¹, IVKIN D.Y.², OKOVITIY S.V.², IVKINA A.S.², SUKHANOV D.S.², DZIUBA A.S.³

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

²St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

³JSC «PharmProject», Saint-Petersburg, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2019;18(3):16-31.

Резюме.

В обзоре проведен анализ физико-химических свойств, токсикологического профиля и доклинической эффективности субстанции висмута субсалицилата (по данным базы PubMed) на различных видах животных в условиях патологии желудочно-кишечного тракта. Установлена антидиарейная активность данного соединения, а также его противоотечные и противорвотные свойства. Дополнительно рассмотрены адсорбирующие свойства субстанции при введении эндотоксинов возбудителей бактериальных кишечных инфекций и экзотоксина холерного вибриона, а также ее влияние на репродукцию ротавирусов и течение неинфекционных диарей. Кроме того, показана гастропротекторная активность субсалицилата висмута при воздействии желудочных факторов агрессии, что дополнялось его выраженной антисекреторной и противовоспалительной активностью на фоне воспалительных заболеваний кишечника. При рассмотрении фармакокинетики установлена низкая абсорбция активного соединения в желудочно-кишечном тракте, аналогичная таковой при введении висмута трикалия дицитрата, что может препятствовать развитию висмут-индуцированной нейротоксичности. Установлена доклиническая эффективность субстанции в комплексных схемах эрадикации *H. pylori*, а также при неинфекционном оксидативном воздействии на слизистую желудка. Учёт полученных результатов полезен исследователям для планирования дальнейших доклинических исследований препаратов висмута в части, касающейся тест-систем, моделей, продолжительности эксперимента и выбора доз, а также возможности планирования клинических испытаний.

Ключевые слова: обзор, доклинические исследования, лекарственное средство, висмута субсалицилат.

Abstract.

The analysis of physical and chemical properties, toxicological profile and preclinical efficiency of bismuth subsalicylate substance (according to PubMed base) on different types of animals in the conditions of the digestive tract pathology has been made in the review. The antidiarrheal activity of this combination as well as its antiedematous and antiemetic properties have been determined. The adsorbing properties of the substance on administration of endotoxins of causative agents of bacterial intestinal infections and exotoxin of cholera vibriion have been considered and also its influence on the reproduction of rotaviruses and the course of noninfectious diarrheas. Besides, the gastroprotective activity of

bismuth subsalicylate on the influence of gastric factors of aggression has been shown which was complemented by its expressed antisecretory and anti-inflammatory activity against the background of inflammatory diseases of the intestines. On consideration of pharmacokinetics we have determined low absorption of active combination in the digestive tract, similar to that while administering bismuth dicitrate tripotassium which may prevent bismuth-induced neurotoxicity development. The preclinical efficiency of the substance in complex schemes of *H. pylori* eradication and also on noninfectious oxidative influence on the gastric mucosa has been established. The consideration of the received results is useful to researchers for planning further preclinical trials of bismuth preparations with regard to test systems, models, duration of an experiment and the choice of doses as well as the possibility of planning clinical tests.

Key words: review, preclinical trials, medicinal agent, bismuth subsalicylate.

Соединения висмута используются в медицине со времен средневековья [1]. Первый научный доклад о содержащем висмут лекарстве для лечения диспепсии был сделан в 1786 году. В прошлом веке соединения висмута широко использовались в лечении различных желудочно-кишечных расстройств и микробных инфекций, включая сифилис, диарею, гастриты и колиты. Лекарственное применение, а также биокоординационная химия висмута и его соединений стали предметом отличных и всеобъемлющих обзорных статей [2-6]. Висмут взаимодействует с нуклеотидами, аминокислотами, пептидами, белками и ферментами, тесно связан с их поступлением, накоплением, транспортом и выведением из организма человека, антимикробной и противоопухолевой эффективностью [7].

Помимо широкого использования висмута в синтезе активных фармацевтических ингредиентов, его органические соединения часто используются в качестве противоязвенных, противомикробных и противоопухолевых агентов. Важной является возможность использования радионуклидов висмута (например ^{213}Bi) в лечении различных опухолей: лимфом, лейкемии, микрометастаз; данные методы проходят клинические испытания и становятся составляющими терапевтических стратегий.

Клинические аспекты применения препаратов висмута были подробно изложены нами в обзорной статье [8], поэтому целью данной публикации стал анализ доклинических исследований эффективности и безопасности препаратов висмута, в т.ч. висмута субсалицилата, проведённый в хронологическом порядке по базе Пабмед.

Физико-химические свойства висмута

Название «висмут» берёт начало от немецкого слова «weissmuth», или «wismut», обознача-

ющего белое вещество. Наименее распространённый элемент семейства азота с порядковым номером 83 и атомным весом 208,980; самый тяжёлый стабильный элемент [9]. Висмут обладает не только металлическими свойствами, но и характеристиками, близкими к полупроводникам и изоляторам, поэтому часто классифицируется как полуметалл или металлоид. Висмут – относительно редкий элемент, его распространённость сравнима с серебром и ртутью, однако он не так дорог, потому что большие его количества получают в качестве побочного продукта в процессе очищения меди и олова [10]. Висмут имеет в основном состоянии электронную конфигурацию $[\text{Xe}]4f145d106s26p3$ и зачастую все три $6p$ -электрона участвуют в образовании связи, в то время как два $6s$ -электрона являются инертной парой, поэтому в большинстве соединений проявляется степень окисления +3. Реже два $6s$ -электрона могут также быть вовлечены в образование связей, и висмут демонстрирует высшую степень окисления +5, которая может быть обнаружена в некоторых органических соединениях, применяемых в реакциях окисления и для получения арил-производных [11, 12]. Координационная химия соединений висмута(III) регулируется в основном двумя факторами: стабилизацией $6s$ орбиты релятивистскими эффектами, что сильно ослабляет ее характер слабого основания (эффектом инертной пары), и тенденцией расширения координации вокруг ядра висмута, возникающей из-за наличия вакантных орбиталей (d и/или $\text{Bi-X } s^*$) [13]. Эта последняя особенность объясняет поведение солей висмута(III) кислоты Льюиса, которое потенцируется сильным смещением электронных групп, например, у галогенидов или трифлата ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$ или OTf) [14, 15]. Несмотря на статус тяжелого металла, висмут и его соединения считаются безопасными и нетоксичными. Это контрастирует с тем, что близкорасположен-

ные в периодической таблице мышьяк, сурьма, свинец и олово высокотоксичны и их использование создает ряд экологических опасностей. Нетоксичность соединений висмута объясняется преимущественно за счет их нерастворимости в нейтральных водных растворах, таких как биологические жидкости. Кроме того, было отмечено, что большинство соединений висмута являются даже менее токсичными, чем хлорид натрия [16]. Bi(III) легко гидролизует в водных растворах и имеет высокое сродство к кислороду, азоту и серосодержащими лигандам, Bi(V) является мощным окислителем в водном растворе, неустойчив в биологических системах [17].

Полученные в настоящее время факты показывают, что биологическая активность комплексных соединений висмута зависит от обоих лигандов и координационной геометрии соединений [18]. Соединения висмута нашли свое основное лекарственное применение в терапии желудочно-кишечных расстройств и язвы, которое объясняется их ингибированием активности бактерии *Helicobacter pylori*, препятствующей заживлению язвы [19].

В клинической практике применяются такие препараты висмута с гастропротекторным действием, как висмута субнитрат, субкарбонат, субгалат, тартрат и субсалицилат, комбинация с ранитидином. Однако некоторые из них, в т.ч. висмута субсалицилат (ВСС), не зарегистрированы в России, что требует детального обзора зарубежных исследований данных препаратов.

Доклинические исследования токсикологического профиля, фармакокинетики и фармакодинамики висмута субсалицилата

Первая статья на ПабМед о ВСС датирована 1950 годом и посвящена синергизму и аддитивности трипаразида и субсалицилата висмута при лечении экспериментального сифилиса кроликов [20]. Год спустя Колмер изучил также аддитивность эффектов пенициллина «S-R» и прокаин-пенициллина G в арахисовом масле с моностеаратом алюминия, отдельно и в сочетании с оксофенарсингидрохлоридом (каргарсен) или субсалицилатом висмута [21].

В статье Голденберга и соавт., опубликованной в 1975 году, описано противодиарейное действие субсалицилата висмута у мышей и крыс. Двум видам лабораторных животных вводили различные дозы касторового масла, которые, по-

началу, значительно ускоряли перемещение древесного угля вдоль тонкого кишечника мыши и крысы, а также увеличивали как выход фекалий (сухой или влажный вес), так и частоту диареи у мышей. Субсалицилат висмута в значительной степени предотвращал усиление транспорта древесного угля, вызванного касторовым маслом у мышей и крыс. Повышенный фекальный выброс (сухой или влажный вес) и повышенная частота диареи у мышей также значительно снижались субсалицилатом висмута дозозависимым образом. Результаты этих экспериментов приводят авторов к окончательному выводу о том, что субсалицилат висмута проявляет антидиарейную активность у мышей и крыс, и поддерживают его применение в общей терапии клинических состояний, проявляющихся диареей [22].

В 1976 году Голденберг и соавт. выявили противоотечные и противорвотные свойства субсалицилата висмута у собак и подтвердили их у людей. Доклинические и клинические исследования проводились для определения эффективности субсалицилата висмута для смягчения тошноты и предотвращения рвоты. У здоровых собак, находившихся в сознании, введение субсалицилата висмута вызывало снижение числа позывов при введении рвотной дозы сиропа ипекакуаны (рвотного корня). У здоровых людей введение суспензии субсалицилата висмута, в отличие от композиции плацебо, успешно подавляло тошноту и рвоту у 66,7 и 80% субъектов соответственно в ответ на сироп ипекакуаны. Оба эксперимента показывают, что субсалицилат висмута может обеспечить противорвотное действие и что уменьшение количества рвоты у людей и собак сопровождается уменьшением тошноты, обнаруженной у людей, и тошноты, которая предположительно возникает до рвоты у собак [23].

В 1977 году Эрикссон и соавт. описали ингибирование активности нативных токсинов *Escherichia coli* и *Vibrio cholerae* субсалицилатом висмута. Ингибирование активности энтеротоксинов солями висмута оценивали в лабораторных моделях. В системе культивируемых клеток надпочечников Y-1 коммерческое лекарственное средство, содержащее субсалицилат висмута, снижало активность нативного токсина *Vibrio cholerae* в 4-10 раз по сравнению с контролями. Аналогичные результаты были получены с использованием модели лигированной кишечной петли взрослых кроликов. Лекарственное средство не влияло на нативную активность токсина

Escherichia coli или холерного токсина, когда эти токсины были связанными со слизистой оболочкой кишечника. Предварительная обработка лигированных петель препаратом уменьшала накопление жидкости, опосредованную и токсинами кишечной палочки и холерного вибриона на 78 и 91% соответственно. Субсалицилат висмута и ВСС на сложном носителе препарата инактивировали токсин; однако субсалицилат висмута был более эффективным в сочетании с носителем. Карбонатом висмута не удалось ингибировать накопление жидкости в лигированных петлях. Был сделан вывод, что, препараты, содержащие субсалицилат висмута, могут быть эффективными в предотвращении диареи, опосредованной токсинами *E.coli* [24].

В 1978 году Голденберг с соавт. опубликовали результаты исследования, свидетельствующие об эффективности ВСС в качестве профилактического средства при поражениях слизистой оболочки желудка, вызванных различными повреждающими воздействиями [25].

В исследованиях Гилс и Зиглера (1978) было изучено влияние на накопление жидкости в лигированных сегментах кишечника свиней, инокулированных энтеропатогенной *Escherichia coli*, четырех препаратов адсорбирующего действия: каопектата, коллоидного и неколлоидного аттапульгитов и пепто-бисбола (ВСС). Также использовали два противовоспалительных препарата, аспирин и метилпреднизолон, и два антибиотика, линкомицин и полимиксин В. Все препараты, за исключением двух противовоспалительных, вводили путем инъекции в просвет кишечника. Аспирин вводили перорально, а метилпреднизолон – внутримышечно. Антибиотики тестировали на уровнях доз, при которых у них не было значительного антибактериального эффекта при испытаниях *in vitro*. Было показано, что адсорбирующие препараты коллоидного аттапульгита и ВСС эффективны для уменьшения скопления жидкости в лигированных сегментах кишечника свиней, инфицированных энтеропатогенной *E. coli*. В случае ВСС этот эффект был связан с антибактериальным эффектом, а также с антитоксическим эффектом, вероятно, из-за его свойств адсорбента. Возможно, что аспириноподобный эффект в кишечнике из-за активного вещества субсалицилата висмута может способствовать эффективности пепто-бисмола. Было показано, что коллоидный аттапульгит обладает антитоксическим эффектом, но не обладает

антибактериальным эффектом. В высоких дозах противовоспалительные препараты ацетилсалициловая кислота и метилпреднизолон были незначительно эффективны в снижении накопления жидкости в той же самой тестовой системе. Показано, что линкомицин снижает секрецию кишечной жидкости, тогда как полимиксин В не оказывает никакого эффекта [26].

В 1979 году итальянские учёные Сцевола и соавт. продемонстрировали возможность использования ВСС в рамках антиэндотоксиновой терапии при заболеваниях печени [27].

В 1980 году Голденберг и соавторы, продолжая исследования фармакологических и токсикологических характеристик ВСС, провели сравнительную оценку желудочно-кишечной кровопотери после введения препарата «Пепто-Бисмол®» и аспирина, оценив количество крови в фекалиях крыс [28].

Вард и соавт в 1985 году проанализировали *in vitro* активность солей висмута, в т.ч. ВСС, против ротавирусов и других кишечных вирусов. Соли висмута подавляли размножение всех тестируемых кишечных вирусов, которые включали четыре штамма ротавируса и один штамм каждого из эховирусов, реовирусов и полиовирусов. Соединения не имели прямого вируцидного эффекта при концентрациях от 0,025 до 2,5 мг/мл, а ингибирующие эффекты наблюдались только при концентрациях, немного ниже тех, которые вызывали обширную цитотоксичность. Таким образом, по-видимому, противовирусная активность была результатом вмешательства в функции клеток-хозяев со вторичным ингибированием продуцирования вируса [29].

По исследованиям Слокомба и соавторов, проведённым в 1989 году, можно анализировать токсикологические проявления ВСС при попадании в лёгкие (например, при пероральном введении). Для документирования диагностических особенностей пневмонии, вызванной попаданием инородных тел, в легкие крыс Sprague-Dawley вводили четыре широко применяемые перорально вводимые лекарственные средства. Крысы в каждой группе получали одну дозу (0,4 мл) суспензии сульфата бария, минерального масла, пепто-бисмола или каопектата, инокулированных в легкие через главный бронх. Другое легкое служило непересекающимся контролем. Крыс этанатизировали на второй или седьмой день после введения, чтобы документировать полностью развившиеся острые легочные поражения и раз-

витие хронических легочных поражений, соответственно. Световые микроскопические особенности инокулированных бария сульфатом легких были отличны от изменений в инокулированных минеральным маслом легких в оба периода после инокуляции. На второй день после введения бария сульфата крысам, регистрировалась пневмония, характеризующаяся большим количеством альвеолярных макрофагов, содержащих зелено-вато-коричневый гранулированный материал. На второй день после введения минерального масла наблюдали пневмонию, характеризующуюся гигантскими клетками и альвеолярными макрофагами, которые имели цитоплазму с растянутыми прозрачными вакуолями разного размера. Легкие с бария сульфатом или минеральным маслом мало изменились на 7-й день после инокуляции по сравнению с микроскопическими признаками, наблюдавшимися на 2-й день. На второй день после инокуляции крысам пепто-бисмола либо каопектата зафиксирована бронхо-интерстициальная пневмония с областями некроза и кровоизлияния. В день 7 после инокуляции легкие, инокулированные пепто-бисмолем или каопектатом, имели обширный фиброз в альвеолярных просветах. Энергодисперсионная спектроскопия, проведенная на участках легкого у крыс с использованием бария сульфата, пепто-бисмола и каопектата, дала уникальный элементный спектр для каждого соединения *in situ* в дни после инокуляции 2-й и 7-й [30].

Тай и соавторы в 1990 году оттестировали субсалицилат висмута на перфузированной модели *in vivo* эзофагита на кроликах на его способность предотвращать повреждение слизистой оболочки, вызванное пепсином. Эффективность лечения оценивали как по протоколу профилактического введения, так и по протоколу лечения после травмы. Функцию снабжения слизистой оболочки пищевода оценивали путем измерения скорости потока H^+ , K^+ и глюкозы. Степень эзофагита определялась визуально и микроскопическим исследованием слизистой оболочки несколькими независимыми наблюдателями. Результаты показали, что в обоих протоколах лечения субсалицилат висмута значительно снижает индуцированное пепсином нарушение слизистой оболочки, а также морфологические изменения. Было также обнаружено, что субсалицилат висмута при введении после воздействия пепсина дозозависимо защищает от морфологического повреждения. Эксперименты *in vitro* показали,

что субсалицилат висмута ингибирует протеолитическое действие пепсина, взаимодействуя с пепсином, а не с субстратом пепсина. Исследователи пришли к выводу, что субсалицилат висмута может защитить слизистую оболочку пищевода от пептического повреждения, возможно, путем инактивации пепсина [31].

В 1990 году также были опубликованы результаты продолженного Эриксоном и соавторами исследования свойств ВСС, касающиеся его антисекреторной и противовоспалительной активности. Антисекреторные свойства пепто-бисмола и его активного ингредиента, субсалицилата висмута, изучались на моделях лигированных сегментов кишечника (кролики и свиньи) и нелигированных (крысы). Когда пепто-бисмол вводили в сегменты перед инокуляцией кишечника термически лабильными энтеротоксинами *Escherichia coli* или *Vibrio cholerae*, ингибирование накопления жидкости составляло 74-94% и 60-91% соответственно. У свиней процент ингибирования пепто-бисмолем аккумуляции жидкости, продуцируемой организмами или токсинами, составлял 69% для *E. coli* P57, продуцирующей термостабильный энтеротоксин, 89-95% для *E. coli* P155, продуцирующей термостабильный и термолабильный токсины, 52% для только стабильного, 95 % для только лабильного и 73% для суммы. Когда пепто-бисмол вводили свиньям сразу после инокуляции *E. coli* P57, *E. coli* P155, только термостабильного, только термолабильного токсинов или их суммы, процент ингибирования накопления жидкости составлял 76%, 80%, 56%, 97% и 69% соответственно. Однако у кролика и крысы пепто-бисмолу не удалось ингибировать накопление жидкости, когда его вводили через 5-60 минут после инокуляции или энтеротоксинов *E. coli* или холеры. У кролика комбинация ВСС и носителя пепто-бисмола была синергетической в предотвращении накопления жидкости, обычно продуцируемой токсином холеры. Наконец, когда пепто-бисмол или ВСС вводили за 30 минут до инокуляции кишечника арахидоновой кислотой в модели воспалительной диареи крысы, процент ингибирования накопления жидкости варьировал в зависимости от дозы с 16 до 113% для пепто-бисмола и от 25% до 111% для ВСС [32].

Терапевтический эффект субсалицилата висмута (пепто-бисмол) изучался при колите, вызванном *Clostridium difficile* у золотых сирийских хомяков. *C. difficile* вводили хомячкам через

орогастральную интубацию через 2-3 дня после их прибытия. Клиндамицин (1,5 мг на животное) вводили внутривентриально через 4 дня. Через 24 часа после заражения клиндамицином животные получали ВСС в дозах 5, 10 и 15 мг два раза в день в течение 5 дней через орогастральную интубацию. Контрольная группа включала необработанных животных и животных, получавших 5 мг ванкомицина один раз в день путем интубации. Задержка во время смерти наблюдалась у всех животных, получавших ВСС, и была статистически значимой на 4-6 днях у хомячков, получавших 15 мг два раза в день. Ванкомицин вызывал большую задержку в смерти, чем ВСС. Данное исследование показывает, что ВСС в дозе 15 мг два раза в день оказывает некоторое терапевтическое воздействие на колит, вызванный *C. difficile* у хомячков [33].

В 1990 году Бирер обобщил данные доклинических и клинических исследований ВСС, имеющихся на то время в обзоре [34]. Резюмируя его обзор, можно сделать выводы о том, что пепто-бисмол, содержащий субсалицилат висмута в качестве активного ингредиента, был продаваем на тот момент в Соединенных Штатах более 80 лет. В желудочно-кишечном тракте ВСС превращается в салициловую кислоту и нерастворимые соли висмута. Салицилатная часть ВСС интенсивно поглощается (более 90%) и выводится с мочой. Максимальная суточная доза пепто-бисмола (4,2 г ВСС) приводит к пиковым концентрациям салицилата в плазме значительно ниже уровня токсичности салицилата. Напротив, висмут из ВСС абсорбируется из желудочно-кишечного тракта незначительно (менее 0,005%). Расширенное дозирование пепто-бисмола (3,14 г ВСС/день) до 6 недель вызывало среднюю концентрацию висмута в крови $16,1 \pm 7,9$ нг/г, значительно ниже концентрации в крови, которая, по литературным данным, вызывала нейротоксичность. Исследования нейротоксичности у животных и безопасности человека показывают, что пепто-бисмол можно безопасно использовать по острым показаниям и до 3-4 недель расширенного дозирования.

Ханинен в исследовании, проведенном в 1990 году, оценивал эффективность ВСС у мышат по предотвращению роста *Campylobacter jejuni* в кишечнике. MIC_{90} по десяти штаммам *C. jejuni* составлял 900 мкг/мл. По трем испытанным схемам дозирования было проведено непрерывное лечение до и после бактериального зара-

жения, имитированный способ терапевтического использования ВСС для профилактики диареи путешественника был наиболее эффективным. Ингибирование роста зависит от дозы: высокая доза (2000 мкг в день) была более эффективной, чем 300 мкг в день. После прекращения лечения количество кампилобактеров увеличивалось до уровня, указанного у контрольных животных [35].

В работе Отто и соавторов, проведенной также в 1990 году, колонизация желудка хорька *Helicobacter mustelae* была предложена в качестве возможной животной модели *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки человека. Исследование было смоделировано таким образом, чтобы определить, может ли противомикробная химиотерапия уничтожить *H. mustelae* у хорьков. Тройная антимикробная терапия, сочетающая амоксициллин, метронидазол и субсалицилат висмута, успешно удаляла микроорганизмы у 5 из 7 (71%) взрослых хорьков. Несмотря на кажущуюся восприимчивость *in vitro*, ни монотерапия хлорамфениколом, ни политерапевтический режим, сочетающий тетрациклин, метронидазол и субсалицилат висмута, не оказались эффективными при эрадикации *H. mustelae*. Несколько штаммов, выделенных после неудачной политерапии, показали заметно повышенную устойчивость к метронидазолу. Эти предварительные результаты аналогичны результатам исследований лечения *H. pylori* у людей и предполагают, что хорек может быть полезной моделью для оценки и сравнения возможных антимикробных условий для искоренения *H. pylori*. В то же время, полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности ВСС в составе тройной эрадикационной терапии [36].

Роусел и соавт. в 1991 году описали терапевтические стратегии лечения диареи у новорожденных телят, направленные на коррекцию физиологической дисфункции. Соответствующую специфическую антимикробную или антипротозойную терапию следует вводить, когда подтверждается или подозревается колибактериоз, сальмонеллез или лямблиоз. В случае необходимости все телята с диареей должны быть регидратированы, и должна быть обеспечена надлежащая поддержка питания. Антисекреторные агенты, такие как флуниксин меглумин и субсалицилат висмута, могут быть полезны для лечения телят с колибактериозом и сальмонеллезом. Адсорбенты, такие как аттапульгит и

субсалицилат висмута, также могут уменьшить потерю жидкостей. Применение ВСС позволяло восстановить и поддерживать здоровье телят, а не просто изменять объем кала и количество дефекаций [37].

Исследования Коупмана и соавторов, проведенные в 1994 году, дают возможность более осознанно экстраполировать данные об эффективности ВСС, полученные в ДКИ на клинические ситуации. Слизистые и бикарбонатные выделения широко известны в качестве важного преэпителиального защитного барьера против аутопереваривания слизистой оболочки желудка кислотой и пепсином. Доказательства из нескольких независимых исследований показывают, что существует сплошной слой упругого вязкоупругого слизистого геля, прилипающего к поверхности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Средняя толщина слоя слизистой оболочки желудка у человека составляет 180 мкм, в пределах 50-450 микрон. Эпителиальная бикарбонатная секреция пропитывает нерастянутую матрицу нейтрализующего люминозную кислоту слизистого геля, устанавливая градиент pH в геле. В двенадцатиперстной кишке доказательства подтверждают барьер бикарбоната слизи в качестве основного защитного механизма против кислотной агрессии. Гель адгезивной слизи, действуя как эффективный барьер «проницаемости» для пепсина, защищает лежащую в основе чувствительную слизистую оболочку от переваривания. Однако пепсин медленно переваривает гель слизи на его просветной поверхности для получения растворимого деградированного муцина. В модели повреждения желудка у животного *in vivo* избыточное количество пепсина переваривает барьер слизи желудка достаточно быстро, чтобы преодолеть новую секрецию слизи и привести к нарушению слизистой оболочки с образованием мелких точечных язв в эпителии, сопровождающихся кровоизлиянием в слизистую оболочку. Секреторный препарат слизи 16,16-диметил простагландин E2 и слизисто-адгезивный карбопол - полиакрилат оба полностью защищают слизистую оболочку от повреждения пепсином за счет усиления защитных свойств слизистого барьера. Сукральфат и субсалицилат висмута были частично эффективны в защите от повреждения пепсином, но эта защита была в основном опосредована на уровне слизистой оболочки. При язвенной болезни наблюдается повышенная муколитическая (разрушающая слизь) активность

в желудочном соке, и это связано с нарушенной полимерной структурой муцина и более слабым слизистым барьером [38].

Хотя антимикробные и антисекреторные эффекты висмутовых солей были хорошо изучены, на 1995 г. было мало известно об их влиянии на иммунные реакции на энтеротоксины, такие как *V. cholerae* или перорально вводимые вакцинные антигены. Хоровиц и соавт. для оценки влияния пепто-бисмола на индукцию системных и слизистых иммунных реакций на холерный токсин (ХТ) вводили перорально 10 мкг ХТ и пепто-бисмола мышам C57BL/6 или мышам предварительно вводили пепто-бисмол за 30 мин до введения ХТ. При совместном введении ХТ и пепто-бисмола, они ослабляли IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2b, IgG2, IgG2, IgG2 и IgG3 в зависимости от дозы, а также уменьшали уровни циркулирующего анти-ХТ IgA и общего IgE сыворотки. Аналогичным образом также уменьшались ответы IgA против ХТ. Однако введение за 30 мин до ХТ пепто-бисмола практически не влияло на сывороточные или кишечные анти-ХТ иммуноглобулиновые ответы. Введение субсалицилата висмута, активного компонента пепто-бисмола, или салицилата натрия не уменьшало иммунных реакций на ХТ; было выдвинуто предположение, что комбинация ВСС с другими компонентами пепто-бисмола способствовала снижению иммунного ответа на ХТ. Более того, только субстрат висмута ингибировал реакции антител к ХТ. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что при пероральном введении ХТ, пепто-бисмола и носителя висмута создается физический барьер для поглощения антигена, что свидетельствует о гастропротекторном эффекте ВСС [39].

В 1996 году были продолжены исследования применения ВСС у хорьков. Так, Бачелдер и соавт. использовали модель заражения хорьков *Helicobacter mustelae* для исследования влияния предшествующей инфекции и эрадикации патогена при повторной инфекции на экспериментальных протоколах и естественным путем. Две группы хорьков с естественной инфекцией *H. mustelae* обрабатывали по протоколу эрадикации с использованием амоксициллина, метронидазола и субсалицилата висмута. Хорьков наблюдали на рецидив эндоскопической биопсией слизистой оболочки желудка. Протокол эрадикации был повторен для устранения инфекции, вызванной экспериментально. Первоначальная инфекция *H. mustelae* была успешно устранена протоколом

эрадикации. Рецидив не наблюдался в группе I в течение 12 месяцев или в течение 3 месяцев в группе II после эрадикации. Все хорьки реинфицировались. Инфекция была успешно устранена. Эти результаты свидетельствуют о том, что, хотя раннее заражение *H. mustelae* может придать некоторую защиту от реинфекции, такая защита не является универсальной при любых обстоятельствах; что восприимчивость к реинфекции при контакте с инфицированными животными колеблется между людьми; возраст может быть фактором этой индивидуальной изменчивости. Эти результаты применимы к исследованиям реинфекции после уничтожения *H. pylori* у людей [40]. Результаты исследования Цинн и соавт. свидетельствуют об эффективности терапии ВСС при эрадикации *H. pylori* с применением хорьков в качестве тест-системы [41].

Кларк и соавт. оценили влияние антацидов гидроксида алюминия и гидроксида магния и ВСС на pH желудка у 5 клинически здоровых лошадей с хронически имплантированными желудочными канюлями. В отличие от антацидов, ВСС не изменял кислотность желудка [42].

В этом же году (1996) Гринфилд и соавт. опубликовали данные об эффективности ВСС в качестве средства профилактики инфекции, опосредованной *Cryptosporidium parvum* у иммунодефицитных мышей [43].

В 1997 году Рао и соавт. было проведено редкое и ценное в своём роде сравнительное исследование поглощения висмута из препаратов субцитрата висмута (Де-нол), ВСС (пепто-бисмол) и оксасульфата сахарозы висмута (BISOS) у самцов крыс Sprague-Dawley после введения одной пероральной дозы каждого соединения (пересчёт на 60 мг висмута). Анализировали содержание висмута в крови, моче, почках, головном мозге, печени и легких с использованием графитовой атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Стах висмута составляла в среднем $18,4 \pm 11,6$ нг/мл для BISOS, 292 ± 130 нг/мл для Де-Нола и $21,5 \pm 9,63$ нг/мл для ВСС. Стах была значительно ниже для BISOS по сравнению с Де-Нолом ($p < 0,05$), но для BISOS не было существенных различий по сравнению с ВСС ($p > 0,05$). AUC висмута составляла 1356 ± 474 нг/чхмл для BISOS, 2129 ± 452 нг/чхмл для Де-Нола и 1824 ± 919 нг/чхмл для ВСС, что указывает на меньшую степень поглощения BISOS по сравнению с Де-Нолом. Уровни висмута в почках, печени и легких были также значительно ниже для BISOS по сравне-

нию с Де-Нолом ($p < 0,05$). Висмутовая экскреция была значительно ниже для BISOS ($0,04 \pm 0,02\%$) по сравнению с Де-Нолом ($0,27 \pm 0,15\%$), но не значительно отличается по сравнению с ВСС ($0,07 \pm 0,03\%$). Эти данные свидетельствуют о том, что поглощение висмута после перорального приема оксасульфата сахарозы висмута значительно ниже, чем абсорбция из Де-Нола, и аналогична абсорбции из пепто-бисмола [44].

Соединения висмута предотвращают повреждение желудка (ульцерогенное действие) при кратковременном введении нестероидных противовоспалительных препаратов. В статье Танака и соавт. (1997) описаны механизмы, лежащие в основе гастропротекторных действий ВСС, против индуцированного индометацином повреждения слизистой желудка у крыс. Использовали микроскопию *in vivo*, измеряли одновременно выход кислоты, внутриклеточный pH поверхности (pHi), толщину слизистой оболочки желудка и слизистый кровоток. Концентрации висмута в слизи были измерены путем атомного поглощения. Индометацин (60 мг/кг) значительно уменьшал слой слизистого геля и увеличивал снижение pHi во время суперфузии люминальной кислоты, что соответствовало ослаблению барьера слизистой оболочки желудка к кислоте. ВСС частично изменял это действие индометацина на pH, что объясняется гастрозащитой. Простагландин-ингибирующая, но не повреждающая доза индометацина (5 мг/кг), субсалицилат висмута или их комбинация не влияли на толщину слизистого геля или pH-гомеостаз. В отдельных экспериментах индометацин (60 мг/кг) значительно увеличивал концентрацию висмута в слизистой желудка у крыс, получавших ВСС. Накопление висмута в слизистой оболочке желудка в процессе её повреждения может играть важную роль в гастропротекторном действии субсалицилата висмута против ульцерогенного эффекта НПВС [45].

В статье Багчи и соавт. (1997) продемонстрирована сравнительная защитная активность солей висмута при химически индуцированном оксидативном повреждении тканей ЖКТ. Кислородные свободные радикалы (КСР) участвуют в патогенезе стресса, химически индуцированных поражениях желудка и повреждении желудочно-кишечного тракта. Концентрационно-зависимые способности поглощения ВСС, коллоидного висмута субцитрата (КВС) и выбранных поглотителей КСР, включая супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, маннит и аллопуринол, исследовали

против биохимического или химически генерируемого супероксидного аниона, гидроксильного радикала, и гипохлоритного радикала с хлорноватистой кислотой на основе анализа хемиллюминесценции. Кроме того, слизистые оболочки, как желудка, так и кишечника, были индивидуально подвергнуты *in vitro* воздействию этих свободно-радикальных систем генерации, а зависящие от концентрации защитные способности ВСС и КВС против перекисного окисления липидов (ПОЛ) сравнивались с выбранными поглотителями КСР. Кроме того, крыс, получавших препараты 24 часа, перорально обрабатывали некротизирующими агентами 0,6 М HCl, 0,2 М NaOH, 80% этанолом и аспирином (200 мг/кг). Степень повреждения ткани в слизистых определялась путем оценки ПОЛ, фрагментации ДНК и микровязкости мембран. Также оценивали дозозависимые защитные способности *in vivo* КВС (100 мг/кг) и ВСС (15 мг/кг). После инкубаций с системами образования супероксидных анионов и гидроксильных радикалов в присутствии ВСС 125 мг/литр в реакции хемиллюминесценции наблюдалось приблизительно 47% и 61% ингибирования, тогда как 48% и 46% ингибирования наблюдались при концентрации КВС 125 мг/литр. ВСС и КВС проявляли сходные активности к гипохлоритом и гипохлоридной кислоте. Приблизительное увеличение ПОЛ в слизистой желудка и кишечника в 3,1 и 3,7 раза наблюдалось у крыс после перорального введения 0,6 М HCl. Предварительное введение крысам ВСС и КВС уменьшало 0,6 М HCl-индуцированное ПОЛ в слизистой желудка приблизительно на 39% и 27%, соответственно, с аналогичным уменьшением ПОЛ в слизистой кишечника. ВСС проявлял лучшие защитные способности к 0,6 М HCl и 0,2 м NaOH-индуцированным повреждениям слизистых по сравнению с КВС. ВСС и КВС обеспечивали аналогичную защиту при повреждении желудка, вызванном 80% этанолом, тогда как КВС проявлял превосходную защитную способность к травме желудка, вызванной аспирином. Результаты показывают, что как ВСС, так и КВС могут убирать реактивные виды кислорода и предотвращать повреждение тканей, вызванное КСР [46].

Вакк и соавт. (1997) провели исследование эффективности антихеликобактерной активности ВСС на гепардах. Три гепарда (*Acinonyx jubatus*) имели клиническую историю хронического бактериального гастрита, а три не имели. Биопсии

ЖКТ были получены от всех шести гепардов до лечения гастрита и через 3 недели и 1 год после лечения. Гепарды получали тетрациклин гидрохлорид 500 мг, метронидазол 250 мг и ВСС 300 мг перорально четыре раза в день. Каждое лекарственное средство вводили одновременно в течение 7 дней. После этой терапии каждый гепард получал 300 мг ВСС в день в течение 1 года. Три гепарда с гастритом были положительны по *Helicobacter acinonyx* и оставались положительными во время всего исследования. Три гепарда, не имеющие клинической истории гастрита, были отрицательными по *H. acinonyx*, но желудочные биопсии выявили *Helicobacter heilmannii*. Биопсии желудка были отрицательными для *H. heilmannii* на последующих исследованиях. Хотя лечение не устраняло *H. acinonyx*, оно действительно оказывало симптоматическое облегчение от рвоты, анорексии и потери веса, связанных с клиническим гастритом [47].

В 1998 году Дубоис и соавт. опубликовали результаты испытания эрадикационной антихеликобактерной схемы, включающей ВСС, на нечеловекообразных приматах. Обезьяны-резусы, выращенные в колониях, как правило, заражаются *Helicobacter pylori* в раннем возрасте. Ранние попытки вылечить инфекцию *H. pylori* с помощью 10-дневной тройной терапии (метронидазол, амоксициллин и пепто-бисмол) были лишь частично (60%) успешными, вероятно, из-за существующей устойчивости к метронидазолу. Это исследование проводилось для определения эффективности альтернативной терапии кларитромицином и омепразолом для лечения инфекции *H. pylori* у обезьян-резусов (*Macaca mulatta*) и для изучения гистологических и серологических коррелятов лечения. Пять обезьян были эндоскопированы под анестезией кетаминном. Гистология и культура биопсий желудка и серологические тесты показали, что они были *H. pylori*-позитивными. Два животных не получали ранее анти-*H. pylori* терапию, в то время как три других животных потерпели неудачу при тройной терапии и имели устойчивые к метронидазолу штаммы *H. pylori*. Четырехкратную терапию омепразолом, кларитромицином, амоксициллином и ВСС давали этим пяти животным в течение 10 дней. Все пять животных были излечены от инфекции и оставались свободными от *H. pylori* на основании данных гистологии и высевной культуры, проводимых через регулярные промежутки времени в течение 5 месяцев после те-

рапии. Оценки гастрита и антихеликобактерных уровней IgG уменьшались у каждого животного в течение этого периода до уровней, характерных для неинфицированных животных. Эти результаты показывают, что режим, основанный на терапии с омепразолом, кларитромицином и ВСС, может вылечить инфекцию *H. pylori* у обезьян-резусов [48].

В 1998 году Багчи и соавт. опубликовали продолжение результатов исследования эффективности ВСС при оксидативном повреждении слизистой ЖКТ под воздействием стресса, диеты и алкоголя у крыс [49].

Краковка и соавт. показали 100% эффективность тройной антихеликобактерной терапии амоксициллином, метронидазолом и ВСС у гнотобионтных поросят. Монотерапия как противомикробными средствами, так и ВСС являлась менее эффективной и не давала 100% эрадикации. Данное исследование является показательным в силу достоверной экстраполяции данных с гнотобионтных поросят на человека [50].

В исследованиях Лихтенберга и соавт. (1998) было показано уменьшение эпигастральной боли, вызванной применением чёрного и красного перца, при использовании ВСС у крыс [51].

Багчи и соавт. в 1999 году, продолжая свои исследования, показали эффективность ВСС в условиях как острого, так и хронического стресс-индуцированного повреждения слизистой ЖКТ [52].

Виллард и Боули в 1999 году описали отрицательный опыт применения ВСС, обусловленный состоянием животного. У восьминедельного щенка с хронической диареей были одновременно идентифицированы оппортунистические возбудители (криптоспоридиоз, кокцидиоз) и общий коллапс слизистой толстой кишки. Отсутствие лимфоидных фолликулов в селезенке и лимфатических узлах предполагало первичную иммуносупрессию, которая допускала заражение этими патогенами. Интенсивная антибиотикотерапия была причиной тяжелого поражения толстой кишки, а введение ВСС у этого сильно обезвоженного щенка, возможно, способствовало развитию почечной недостаточности как конечной причины смерти [53].

Петерсон и соавт. в 2000 году показали терапевтическую эффективность ВСС, КВС и 5-аминосалициловой кислоты на модели хронического воспаления толстой кишки (колит) у самцов крыс Sprague-Dawley, вызванного введе-

нием 5-6,6-тринитробензолсульфоновой кислоты в виде клизмы [54].

Фурне и соавторы (2000) провели интересную экспериментальную работу на модели колита у грызунов, которая включала в себя подачу неабсорбируемого, углеводного сульфата в форме декстрансульфата или каррагинана. Несколько доказательств указывали на то, что язвенный колит может быть вызван чрезмерным бактериальным продуцированием H_2S в толстой кишке. Наблюдение, что метронидазол блокирует развитие этого колита, предполагает, что вредный агент может быть серосодержащим соединением (таким как H_2S), которое высвобождается во время бактериального метаболизма неабсорбированного сульфата. Авторы проверили эту гипотезу, кормя крыс декстрансульфатом с или без ВСС, который хорошо связывает H_2S . ВСС уменьшал фекальное высвобождение H_2S у крыс, обработанных декстрансульфатом, до значений, значительно превышающих уровень контроля. Тем не менее, у всех животных развился колит. Авторы пришли к выводу, что избыточное производство H_2S не играет роли в декстрансульфатной модели колита [55].

Слабо всасываемые препараты висмута могут принести пользу при различных хронических заболеваниях толстой кишки, включая язвенный колит. Висмут-индуцированная нейротоксичность является потенциальным осложнением длительного использования этих препаратов, и требуется минимально абсорбируемая форма висмута. Если абсорбция висмута происходит преимущественно в верхней кишке, то лекарственное средство висмута с замедленным высвобождением может уменьшить поглощение. Суарез и соавт. в 2000 году исследовали сайт абсорбции висмута ВСС у крыс. В течение 15 дней ВСС (50 мг/день) вводили внутрь или непосредственно в слепую кишку через хронически имплантированную канюлю. Пероральное введение ВСС приводило к увеличению уровня висмута в сыворотке и моче в разы выше ($3,5 \pm 0,3$ мкг/л и $1,570 \pm 286$ мкг/г креатинина соответственно), чем при введении в слепую кишку (необнаруживаемый ($< 1,5$ мкг/л) и 75 ± 25 мкг/г креатинина). Таким образом, поглощение висмута ВСС произошло почти полностью в верхней кишке. Эти результаты дают основание для аналогичного исследования препаратов висмута с замедленным высвобождением у людей [56].

В статье Памфлета и соавт. описано нако-

пление тяжёлого металла висмута в нейронах, опосредующее нейротоксичность, при применении различных препаратов. Мышам вводили внутривенно 40-1200 мг/кг субнитрата висмута, субсалицилата висмута, коллоидного субцитрата висмута или ранитидина висмута цитрата. Мышам на диетах с низким или высоким содержанием селена давали от 4 до 32 мг/кг висмута в виде ранитидина висмута цитрата. Через неделю срезы нервной ткани были окрашены авторентгенограммией для обнаружения зерен висмута (Bi(AMG)). Висмут был обнаружен в нейронах с аксонами вне нервной системы, в частности двигательных нейронов, а также в клетках вне гематоэнцефалического барьера. Самая низкая доза висмута в моторных нейронах составляла 696 мг/кг от субнитрата висмута, 57 мг/кг от ВСС, 29 мг/кг от субцитрата висмута и 26 мг/кг от ранитидина висмута цитрата. Никакого висмута не наблюдалось в моторных нейронах мышей на диете с низким содержанием селена. Таким образом, накопление висмута в двигательных нейронах мышцы при применении ВСС ниже, чем при введении субнитрата висмута, его количество зависит от содержания селена в потребляемой пище [57].

Лейб и соавторы описали эффективность ВСС в составе тройной антихеликобактерной терапии у собак с хронической рвотой и присутствием *Helicobacter spp* в желудке [58].

В 2008 году вышла статья Аткинса и соавт. об эффективности ВСС при диарее у гепардов. Мамастровирус был идентифицирован в начале диареи у гепардов (*Acinonux jubatus*). Пять молодых взрослых и два взрослых гепарда в течение 11-дневного периода демонстрировали сонливость, анорексию, водянистую диарею и срыгивание. Образцы фекалий были представлены для электронной микроскопии и посева. Результаты электронной микроскопии выявили частицы, морфологически совместимые с астровирусом, и никаких других вирусных патогенов или значительных бактериальных патогенов не обнаружено. Астровирус был подтвержден и секвенирован с использованием консенсусной астровирусной ПЦР, в результате чего получали частичную РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) на 367 пар оснований и частичный капсидный продукт на основе 628 пар оснований. Все животные получали таблетки ВСС (524 мг перорально дважды в день в течение 5 дней) и восстанавливались без дополнительного вмешательства [59].

В 2013 году Монган и соавт. предложили использовать ВСС внутривенно в качестве компонента двойного контраста наряду с внутривенным введением йодированного соединения и в качестве подтверждения данной возможности опубликовали результаты исследования, проведённого на кроликах с проникающей кишечной травмой [60].

В 2014 году Джонсоном и соавт. была описана пигментация почек из-за хронического ведения висмута макакам-резусам (*Macaca mulatta*) [61].

В 2015 году в статье Питца и соавт. описана как противомикробная, так и противовирусная активность ВСС по отношению к возбудителям, вызывающим диарею [62].

Последняя статья по исследованиям ВСС в базе ПаБМед датирована 2015 годом и посвящена возможности применения ВСС в составе кормов для крупного рогатого скота с целью уменьшения концентрации сероводорода [63].

Заключение

Проведённый анализ доклинических исследований висмута субсалицилата позволяет дать экспериментальную оценку его сравнительной эффективности при гастроинтестинальной патологии, а также высокой степени безопасности. Учёт полученных результатов необходим исследователям для планирования дальнейших доклинических исследований препаратов висмута в части, касающейся тест-систем, моделей, продолжительности эксперимента и выбора доз.

Литература

1. Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth / red. H. Sun. – Singapore : John Wiley & Sons Ltd, 2011. – 400 p.
2. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents / S. Ahmad [et al.] // Polyhedron. – 2006. – Vol. 25, N 7. – P. 1633–1645.
3. Briand, G. G. Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance / G. G. Briand, N. Burford // Chem. Rev. – 1999 Sep. – Vol. 99, N 9. – P. 2601–2658.
4. Sun, H. Z. The biological and medicinal chemistry of bismuth / H. Z. Sun, H. Y. Li, P. J. Sadler // Chem. Ber. Rec. – 1997 Jun. – Vol. 130, N 6. – P. 669–681.
5. Sun, H. Bismuth in medicine / H. Sun, L. Zhang, K.-Y. Szeto // Metal Ions in Biological Systems. Vol. 41 : Metal Ions and Their Complexes in Medication / ed.: A. Sigel, H. Sigel. – New York : Marcel Dekker, 2004. – Chapt. 11. – P. 333–378.
6. Li, H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth / H. Li, H. Sun // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2012 Apr. – Vol. 16, N 1/2. – P. 74–83.
7. Ge, R. G. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony:

- target sites of metallo drugs / R. G. Ge, H. Z. Sun // *Acc. Chem. Res.* – 2007 Apr. – Vol. 40, N 4. – P. 267–274.
8. Оковитый, С. В. Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта / С. В. Оковитый, Д. Ю. Ивкин // *Лечащий врач.* – 2015. – № 10. – С. 67–73.
 9. Mohan, R. Green bismuth / R. Mohan // *Nat. Chem.* – 2010 Apr. – Vol. 2, N 4. – P. 336.
 10. Suzuki, H. Introduction / H. Suzuki // *Organobismuth Chemistry* / ed.: H. Suzuki, Y. Matano. – Amsterdam : Elsevier, 2001. – P. 1–20.
 11. Suzuki, H. Bismuth in organic transformations / H. Suzuki, T. Ikegami, Y. Matano // *Synthesis.* – 1997. – N 3. – P. 249–267.
 12. Barton, D. H. R. Bismuth(V) reagents in organic synthesis / D. H. R. Barton, J. P. Finet // *Pure Appl. Chem.* – 1987. – Vol. 59, N 8. – P. 937–946.
 13. Le Roux, C. Bismuth(III) chloride and triflate: novel catalysts for acylation and sulfonylation reactions. Survey and mechanistic aspects / C. Le Roux, J. Dubac // *Synlett.* – 2002. – Vol. 2. – P. 181–200.
 14. Gaspard-loughmane, H. Bismuth(III) triflate in organic synthesis / H. Gaspard-loughmane, C. Le Roux // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – P. 2517–2532.
 15. Leonard, N. M. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis / N. M. Leonard, L. C. Wieland, R. S. Mohan // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, N 42. – P. 8373–839.
 16. Bismuth compounds in medicinal chemistry / J. A. Salvador [et al.] // *Future Med. Chem.* – 2012 Jul. – Vol. 4, N 11. – P. 1495–1523.
 17. Yang, N. Biological chemistry of antimony and bismuth / N. Yang, H. Sun // *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth* / ed. H. Sun. – Singapore : John Wiley & Sons Ltd, 2011.
 18. Silvestru, C. Structural chemistry of bismuth compounds. I. Organobismuth derivatives / C. Silvestru, H. J. Breunig, H. Althaus // *Chem. Rev.* – 1999 Nov. – Vol. 99, N 11. – P. 3277–3328.
 19. Mendis, A. H. W. Helicobacter pylori and bismuth / A. H. W. Mendis, B. J. Marshall // *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth* / ed. H. Sun. – Singapore : John Wiley & Sons Ltd, 2011.
 20. Kolmer, J. A. Tryparsamide and bismuth subsalicylate in the treatment of experimental syphilis of rabbits; synergistic or additive activity / J. A. Kolmer // *Arch. Derm. Syphilol.* – 1950 Feb. – Vol. 61, N 2. – P. 271–275.
 21. Kolmer, J. A. Penicillin in the treatment of experimental syphilis of rabbits. VII. Penicillin «S-R» and procaine penicillin G in peanut oil with aluminum monostearate, alone and in combination with oxophenarsine hydrochloride (mapharsen) or bismuth subsalicylate / J. A. Kolmer // *AMA Arch. Derm. Syphilol.* – 1951 Aug. – Vol. 64, N 2. – P. 169–176.
 22. Goldenberg, M. M. The antidiarrheal action of bismuth subsalicylate in the mouse and the rat / M. M. Goldenberg, L. J. Honkomp, A. W. Castellion // *Am. J. Dig. Dis.* – 1975 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 955–960.
 23. Goldenberg, M. M. Antinauseant and antiemetic properties of bismuth subsalicylate in dogs and humans / M. M. Goldenberg, L. J. Honkomp, C. S. Davis // *J. Pharm. Sci.* – 1976 Sep. – Vol. 65, N 9. – P. 1398–1400.
 24. Bismuth subsalicylate inhibits activity of crude toxins of Escherichia coli and Vibrio cholerae / C. D. Ericsson [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1977 Nov. – Vol. 136, N 5. – P. 693–696.
 25. Goldenberg, M. M. Prevention by bismuth subsalicylate of gastric mucosal lesions in response to noxious stimuli in rats / M. M. Goldenberg, L. J. Honkomp, A. W. Castellion // *Pharmacol. Res. Commun.* – 1978 Jan. – Vol. 10, N 1. – P. 13–20.
 26. Gyles, C. L. The effect of adsorbant and anti-inflammatory drugs on secretion in ligated segments of pig intestine infected with Escherichia coli / C. L. Gyles, M. Zigler // *Can. J. Comp. Med.* – 1978 Jul. – Vol. 42, N 3. – P. 260–268.
 27. Anti-endotoxin therapy in liver diseases / D. Scevola [et al.] // *G. Ital. Chemioter.* – 1979 Jan-Dec. – Vol. 26, N 1/2. – P. 241–56.
 28. Goldenberg, M. M. Comparative evaluation of gastrointestinal blood loss in the feces of rats following Pepto-Bismol liquid and aspirin administration / M. M. Goldenberg, R. R. Brooks, K. L. Boise // *Life Sci.* – 1980 Apr. – Vol. 26, N 16. – P. 1335–1542.
 29. Ward, R. L. In vitro activities of bismuth salts against rotaviruses and other enteric viruses / R. L. Ward, D. S. Sander, D. R. Knowlton // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1985 Mar. – Vol. 27, N 3. – P. 306–308.
 30. Slocombe, R. F. Histopathologic findings and energy dispersive X-ray spectroscopic analysis of experimentally induced foreign-body pneumonias in rats / R. F. Slocombe, M. G. Evans, F. J. Derksen // *Vet. Pathol.* – 1989 Nov. – Vol. 26, N 6. – P. 479–487.
 31. Bismuth subsalicylate reduces peptic injury of the oesophagus in rabbits / H. P. Tay [et al.] // *Gut.* – 1990 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 11–16.
 32. Ericsson, C. D. Antisecretory and antiinflammatory properties of bismuth subsalicylate / C. D. Ericsson, C. Tannenbaum, T. T. Charles // *Rev. Infect. Dis.* – 1990 Jan-Feb. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S16–S20.
 33. Chang, T. W. Effect of bismuth subsalicylate on Clostridium difficile colitis in hamsters / T. W. Chang, M. Y. Dong, S. L. Gorbach // *Rev. Infect. Dis.* – 1990 Jan-Feb. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S57–S58.
 34. Bierer, D. W. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety / D. W. Bierer // *Rev. Infect. Dis.* – 1990 Jan-Feb. – Vol. 12, suppl. 1. – P. S3–S8.
 35. Hänninen, M. L. Bismuth subsalicylate in the prevention of colonization of infant mice with Campylobacter jejuni / M. L. Hänninen // *Epidemiol. Infect.* – 1990 Jun. – Vol. 104, N 3. – P. 397–404.
 36. Eradication of Helicobacter mustelae from the ferret stomach: an animal model of Helicobacter (Campylobacter) pylori chemotherapy / G. Otto [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1990 Jun. – Vol. 34, N 6. – P. 1232–1236.
 37. Roussel, A. J. Jr. Treatment of diarrhea of neonatal calves / A. J. Jr. Roussel, G. W. Brumbaugh // *Vet. Clin. North. Am. Food. Anim. Pract.* – 1991 Nov. – Vol. 7, N 3. – P. 713–728.
 38. The gastroduodenal mucus barrier and its role in protection against luminal pepsins: the effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E2, carbopol-polyacrylate, sucralfate and bismuth subsalicylate / M. Copeman [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1994. – Vol. 9, suppl. 1. – P. S55–S59.
 39. Horowitz, N. S. Effect of bismuth salts on systemic and mucosal immune responses to orally administered cholera toxin / N. S. Horowitz, H. F. Staats, T. J. Palker // *Immunopharmacology.* – 1995 Nov. – Vol. 31, N 1. – P. 31–41.
 40. Natural and experimental Helicobacter mustelae reinfection following successful antimicrobial eradication in ferrets / M. Batchelder [et al.] // *Helicobacter.* – 1996 Mar. – Vol. 1, N 1.

- P. 34–42.
41. Characterization and therapy for experimental infection by *Helicobacter mustelae* in ferrets / S. J. Czinn [et al.] // *Helicobacter*. – 1996 Mar. – Vol. 1, N 1. – P. 43–51.
 42. Effect of aluminum hydroxide/magnesium hydroxide antacid and bismuth subsalicylate on gastric pH in horses / C. K. Clark [et al.] // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1996 May. – Vol. 208, N 10. – P. 1687–1691.
 43. Bismuth subsalicylate prophylaxis of *Cryptosporidium parvum* infection in immunodeficient mice / R. A. Greenfield [et al.] // *J. Eukaryot. Microbiol.* – 1996 Sep-Oct. – Vol. 43, N 5. – P. 69S.
 44. Comparative absorption of bismuth in Sprague-Dawley rats following oral administration of preparations containing bismuth sucrose octasulfate, bismuth subsalicylate, and bismuth subcitrate / N. Rao [et al.] // *Biopharm. Drug. Dispos.* – 1997 Jan. – Vol. 18, N 1. – P. 1–8.
 45. Cytoprotective effect of bismuth subsalicylate in indomethacin-treated rats is associated with enhanced mucus bismuth concentration / S. Tanaka [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1997 Jun. – Vol. 11, N 3. – P. 605–612.
 46. Protection against chemically-induced oxidative gastrointestinal tissue injury in rats by bismuth salts / D. Bagchi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1997 Sep. – Vol. 42, N 9. – P. 1890–1900.
 47. Wack, R. F. Treatment of gastritis in cheetahs (*Acinonyx jubatus*) / R. F. Wack, K. A. Eaton, L. W. Kramer // *J. Zoo. Wildl. Med.* – 1997 Sep. – Vol. 28, N 3. – P. 260–266.
 48. Cure of *Helicobacter pylori* infection by omeprazole-clarithromycin-based therapy in non-human primates / A. Dubois [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 1998 Feb. – Vol. 33, N 1. – P. 18–22.
 49. Stress, diet and alcohol-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate / D. Bagchi [et al.] // *J. Appl. Toxicol.* – 1998 Jan-Feb. – Vol. 18, N 1. – P. 3–13.
 50. Krakowka, S. Antimicrobial therapies for *Helicobacter pylori* infection in gnotobiotic piglets / S. Krakowka, K. A. Eaton, R. D. Leunk // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1998 Jul. – Vol. 42, N 7. – P. 1549–1554.
 51. Effect of pepper and bismuth subsalicylate on gastric pain and surface hydrophobicity in the rat / L. M. Lichtenberger [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998 May. – Vol. 12, N 5. – P. 483–490.
 52. Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate / D. Bagchi [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 1999 Jun. – N 196, N 1/2. – P. 109–116.
 53. Willard, M. D. Cryptosporidiosis, coccidiosis, and total colonic mucosal collapse in an immunosuppressed puppy / M. D. Willard, D. Bouley // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* – 1999 Sep-Oct. – Vol. 35, N 5. – P. 405–409.
 54. Therapeutic role for bismuth compounds in TNBS-induced colitis in the rat / T. C. Peterson [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2000 Mar. – Vol. 45, N 3. – P. 466–473.
 55. Binding of hydrogen sulfide by bismuth does not prevent dextran sulfate-induced colitis in rats / J. K. Furne [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2000 Jul. – Vol. 45, N 7. – P. 1439–1443.
 56. Site of bismuth absorption from bismuth subsalicylate: implications for treatment of colonic conditions / F. L. Suarez [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2000 Jul. – Vol. 45, N 7. – P. 1444–1446.
 57. Uptake of bismuth in motor neurons of mice after single oral doses of bismuth compounds / R. Pamphlett [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2000 Jul-Aug. – Vol. 22, N 4. – P. 559–563.
 58. Leib, M. S. Triple antimicrobial therapy and acid suppression in dogs with chronic vomiting and gastric *Helicobacter* spp / M. S. Leib, R. B. Duncan, D. L. Ward // *J. Vet. Intern. Med.* – 2007 Nov-Dec. – Vol. 21, N 6. – P. 1185–1192.
 59. Characterization of an outbreak of astroviral diarrhea in a group of cheetahs (*Acinonyx jubatus*) / A. Atkins [et al.] // *Vet. Microbiol.* – 2009 Apr. – Vol. 136, 1/2. – P. 160–165.
 60. Extravasated contrast material in penetrating abdominopelvic trauma: dual-contrast dual-energy CT for improved diagnosis-preliminary results in an animal model / J. Mongan [et al.] // *Radiology.* – 2013 Sep. – Vol. 268, N 3. – P. 738–742.
 61. Johnson, A. L. Renal pigmentation due to chronic bismuth administration in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) / A. L. Johnson, E. T. Blaine, A. D. Lewis // *Vet. Pathol.* – 2015 May. – Vol. 52, N 3. – P. 576–579.
 62. Antimicrobial activity of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, norovirus, and other common enteric pathogens / A. M. Pitz [et al.] // *Gut. Microbes.* – 2015. – Vol. 6, N 2. – P. 93–100.
 63. Mitigation of in vitro hydrogen sulfide production using bismuth subsalicylate with and without monensin in beef feedlot diets / M. Ruiz-Moreno [et al.] // *J. Anim. Sci.* 2015 Nov. – Vol. 93, N 11. – P. 5346–5354.

*Поступила 05.03.2019 г.
Принята в печать 27.05.2019 г.*

References

1. Sun H, red. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 2011. 400 p.
2. Ahmad S, Isab AA, Ali S, Al-Arfaj AR. Perspectives in bioinorganic chemistry of some metal based therapeutic agents. *Polyhedron*. 2006;25(7):1633-45.
3. Briand GG, Burford N. Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance. *Chem Rev*. 1999 Sep;99(9):2601-58.
4. Sun HZ, Li HY, Sadler PJ. The biological and medicinal chemistry of bismuth. *Chem Ber Rec*. 1997 Jun;130(6):669-81.
5. Sun H, Zhang L, Szeto K-Y. Bismuth in medicine. In: Sigel A, Sigel H, ed. *Metal Ions in Biological Systems. Vol 41: Metal Ions and Their Complexes in Medication*. New York: Marcel Dekker; 2004. Chapt 11. P. 333-78.
6. Li H, Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. *Curr Opin Chem Biol*. 2012 Apr;16(1-2):74-83. doi: 10.1016/j.cbpa.2012.01.006
7. Ge RG, Sun HZ. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs. *Acc Chem Res*. 2007 Apr;40(4):267-74. doi: 10.1021/ar600001b
8. Okovityy SV, Ivkin DYu. Bismuth preparations – pharmacological foundations of clinical effect. *Lechashchii Vrach*. 2015;(10):67-73. (In Russ.)
9. Mohan R. Green bismuth. *Nat Chem*. 2010 Apr;2(4):336. doi: 10.1038/nchem.609

10. Suzuki H. Introduction. In: Suzuki H, Matano Y. ed. *Organobismuth Chemistry*. Amsterdam: Elsevier; 2001. P. 1-20.
11. Suzuki H, Ikegami T, Matano Y. Bismuth in organic transformations. *Synthesis*. 1997;(3):249-67. doi: 0.1055/s-1997-1194
12. Barton DHR, Finet JP. Bismuth(V) reagents in organic synthesis. *Pure Appl Chem*. 1987;59(8):937-46. doi: 10.1351/pac198759080937
13. Le Roux C, Dubac J. Bismuth(III) chloride and triflate: novel catalysts for acylation and sulfonylation reactions. Survey and mechanistic aspects. *Synlett*. 2002;2:181-200. doi: 10.1055/s-2002-19743
14. Gaspard-loughmane H, Le Roux C. Bismuth(III) triflate in organic synthesis. *Eur J Org Chem*. 2004;12:2517-32. doi: 10.1002/ejoc.200300754
15. Leonard NM, Wieland LC, Mohan RS. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis. *Chem Soc Rev*. 2011 Sep;40(9):4649-707. doi: 10.1039/c0cs00206b
16. Salvador JA, Figueiredo SA, Pinto RM, Silvestre SM. Bismuth compounds in medicinal chemistry. *Future Med Chem*. 2012 Jul;4(11):1495-523. doi: 10.4155/fmc.12.95
17. Yang N, Sun H. Biological chemistry of antimony and bismuth. In: Sun H, ed. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 2011.
18. Silvestru C, Breunig HJ, Althaus H. Structural chemistry of bismuth compounds. I. Organobismuth derivatives. *Chem Rev*. 1999 Nov;99(11):3277-328.
19. Mendis AHW, Marshall BJ. *Helicobacter pylori* and bismuth. In: Sun H, ed. *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*. Singapore: John Wiley & Sons Ltd; 2011.
20. Kolmer JA. Tryparsamide and bismuth subsalicylate in the treatment of experimental syphilis of rabbits; synergistic or additive activity. *Arch Derm Syphilol*. 1950 Feb;61(2):271-5.
21. Kolmer JA. Penicillin in the treatment of experimental syphilis of rabbits. VII. Penicillin «S-R» and procaine penicillin G in peanut oil with aluminum monostearate, alone and in combination with oxophenarsine hydrochloride (mapharsen) or bismuth subsalicylate. *AMA Arch Derm Syphilol*. 1951 Aug;64(2):169-76.
22. Goldenberg MM, Honkomp LJ, Castellion AW. The anti-diarrheal action of bismuth subsalicylate in the mouse and the rat. *Am J Dig Dis*. 1975 Oct;20(10):955-60.
23. Goldenberg MM, Honkomp LJ, Davis CS. Antinauseant and antiemetic properties of bismuth subsalicylate in dogs and humans. *J Pharm Sci*. 1976 Sep;65(9):1398-400.
24. Ericsson CD, Evans DG, DuPont HL, Evans DJ Jr, Pickering LK. Bismuth subsalicylate inhibits activity of crude toxins of *Escherichia coli* and *Vibrio cholera*. *J Infect Dis*. 1977 Nov;136(5):693-6. doi: 10.1093/infdis/136.5.693
25. Goldenberg MM, Honkomp LJ, Castellion AW. Prevention by bismuth subsalicylate of gastric mucosal lesions in response to noxious stimuli in rats. *Pharmacol Res Commun*. 1978 Jan;10(1):13-20.
26. Gyles CL, Zigler M. The effect of adsorbant and anti-inflammatory drugs on secretion in ligated segments of pig intestine infected with *Escherichia coli*. *Can J Comp Med*. 1978 Jul;42(3):260-8.
27. Scevola D, Barbarini G, Marone P, Azzini M, Filice C, Bernardi R. Anti-endotoxin therapy in liver diseases. *G Ital Chemioter*. 1979 Jan-Dec;26(1-2):241-56.
28. Goldenberg MM, Brooks RR, Boise KL. Comparative evaluation of gastrointestinal blood loss in the feces of rats following Pepto-Bismol liquid and aspirin administration. *Life Sci*. 1980 Apr;26(16):1335-42.
29. Ward RL, Sander DS, Knowlton DR. In vitro activities of bismuth salts against rotaviruses and other enteric viruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985 Mar;27(3):306-8.
30. Slocombe RF, Evans MG, Derksen FJ. Histopathologic findings and energy dispersive X-ray spectroscopic analysis of experimentally induced foreign-body pneumonias in rats. *Vet Pathol*. 1989 Nov;26(6):479-87. doi: 10.1177/030098588902600604
31. Tay HP, Chaparala RC, Harmon JW, Huesken J, Saini N, Hakki FZ, et al. Bismuth subsalicylate reduces peptic injury of the oesophagus in rabbits. *Gut*. 1990 Jan;31(1):11-6. doi: 10.1136/gut.31.1.11
32. Ericsson CD, Tannenbaum C, Charles TT. Antisecretory and anti-inflammatory properties of bismuth subsalicylate. *Rev Infect Dis*. 1990 Jan-Feb;12 Suppl 1:S16-20.
33. Chang TW, Dong MY, Gorbach SL. Effect of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile* colitis in hamsters. *Rev Infect Dis*. 1990 Jan-Feb;12 Suppl 1:S57-8.
34. Bierer DW. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety. *Rev Infect Dis*. 1990 Jan-Feb;12 Suppl 1:S3-8.
35. Hänninen ML. Bismuth subsalicylate in the prevention of colonization of infant mice with *Campylobacter jejuni*. *Epidemiol Infect*. 1990 Jun;104(3):397-404. doi: 10.1017/s0950268800047415
36. Otto G, Fox JG, Wu PY, Taylor NS. Eradication of *Helicobacter mustelae* from the ferret stomach: an animal model of *Helicobacter (Campylobacter) pylori* chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 Jun;34(6):1232-6. doi: 10.1128/aac.34.6.1232
37. Roussel AJ Jr, Brumbaugh GW. Treatment of diarrhea of neonatal calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1991 Nov;7(3):713-28.
38. Copeman M, Matuz J, Leonard AJ, Pearson JP, Dettmar PW, Allen A. The gastroduodenal mucus barrier and its role in protection against luminal pepsins: the effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E2, carbopol-polyacrylate, sucralfate and bismuth subsalicylate. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994;9 Suppl 1:S55-9.
39. Horowitz NS, Staats HF, Palker TJ. Effect of bismuth salts on systemic and mucosal immune responses to orally administered cholera toxin. *Immunopharmacology*. 1995 Nov;31(1):31-41.
40. Batchelder M, Fox JG, Hayward A, Yan L, Shames B, Murphy JC, et al. Natural and experimental *Helicobacter mustelae* reinfection following successful antimicrobial eradication in ferrets. *Helicobacter*. 1996 Mar;1(1):34-42.
41. Czinn SJ, Bierman JC, Diters RW, Blanchard TG, Leunk RD. Characterization and therapy for experimental infection by *Helicobacter mustelae* in ferrets. *Helicobacter*. 1996 Mar;1(1):43-51.
42. Clark CK, Merritt AM, Burrow JA, Steible CK. Effect of aluminum hydroxide/magnesium hydroxide antacid and bismuth subsalicylate on gastric pH in horses. *J Am Vet Med Assoc*. 1996 May 15;208(10):1687-91.
43. Greenfield RA, Mosier DA, Crawford DL, Abrams VL, Kuhls TL. Bismuth subsalicylate prophylaxis of *Cryptosporidium parvum* infection in immunodeficient mice. *J Eukaryot Microbiol*. 1996 Sep-Oct;43(5):69S.
44. Rao N, Brown PW, Yerino P, Chang J, Hwang KK. Comparative absorption of bismuth in Sprague-Dawley rats following oral

- administration of preparations containing bismuth sucrose octasulfate, bismuth subsalicylate, and bismuth subcitrate. *Biopharm Drug Dispos.* 1997 Jan;18(1):1-8.
45. Tanaka S, Guth PH, Carryl OR, Kaunitz JD. Cytoprotective effect of bismuth subsalicylate in indomethacin-treated rats is associated with enhanced mucus bismuth concentration. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 Jun;11(3):605-12.
 46. Bagchi D, Carryl OR, Tran MX, Bagchi M, Vuchetich PJ, Krohn RL, et al. Protection against chemically-induced oxidative gastrointestinal tissue injury in rats by bismuth salts. *Dig Dis Sci.* 1997 Sep;42(9):1890-900.
 47. Wack RF, Eaton KA, Kramer LW. Treatment of gastritis in cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *J Zoo Wildl Med.* 1997 Sep;28(3):260-6.
 48. Dubois A, Berg DE, Fiala N, Heman-Ackah LM, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Cure of *Helicobacter pylori* infection by omeprazole-clarithromycin-based therapy in non-human primates. *J Gastroenterol.* 1998 Feb;33(1):18-22.
 49. Bagchi D, Carryl OR, Tran MX, Krohn RL, Bagchi DJ, Garg A, et al. Stress, diet and alcohol-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. *J Appl Toxicol.* 1998 Jan-Feb;18(1):3-13.
 50. Krakowka S, Eaton KA, Leunk RD. Antimicrobial therapies for *Helicobacter pylori* infection in gnotobiotic piglets. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Jul;42(7):1549-54.
 51. Lichtenberger LM, Romero JJ, Carryl OR, Illich PA, Walters ET. Effect of pepper and bismuth subsalicylate on gastric pain and surface hydrophobicity in the rat. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 May;12(5):483-90.
 52. Bagchi D, Carryl OR, Tran MX, Bagchi M, Garg A, Milnes MM, et al. Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. *Mol Cell Biochem.* 1999 Jun;196(1-2):109-16.
 53. Willard MD, Bouley D. Cryptosporidiosis, coccidiosis, and total colonic mucosal collapse in an immunosuppressed puppy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999 Sep-Oct;35(5):405-9. doi: 10.5326/15473317-35-5-405
 54. Peterson TC, Cleary CE, Shaw AM, Malatjalian DA, Veldhuyzen van Zanten SJ. Therapeutic role for bismuth compounds in TNBS-induced colitis in the rat. *Dig Dis Sci.* 2000 Mar;45(3):466-73.
 55. Furne JK, Suarez FL, Ewing SL, Springfield J, Levitt MD. Binding of hydrogen sulfide by bismuth does not prevent dextran sulfate-induced colitis in rats. *Dig Dis Sci.* 2000 Jul;45(7):1439-43.
 56. Suarez FL, Furne J, Stiehm J, Garten C, Levitt MD. Site of bismuth absorption from bismuth subsalicylate: implications for treatment of colonic conditions. *Dig Dis Sci.* 2000 Jul;45(7):1444-6.
 57. Pamphlett R, Stoltenberg M, Rungby J, Danscher G. Uptake of bismuth in motor neurons of mice after single oral doses of bismuth compounds. *Neurotoxicol Teratol.* 2000 Jul-Aug;22(4):559-63.
 58. Leib MS, Duncan RB, Ward DL. Triple antimicrobial therapy and acid suppression in dogs with chronic vomiting and gastric *Helicobacter* spp. *J Vet Intern Med.* 2007 Nov-Dec;21(6):1185-92. doi: 10.1892/06-135.1
 59. Atkins A, Wellehan JF Jr, Childress AL, Archer LL, Fraser WA, Citino SB. Characterization of an outbreak of astroviral diarrhea in a group of cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Vet Microbiol.* 2009 Apr 14;136(1-2):160-5. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.10.035
 60. Mongan J, Rathnayake S, Fu Y, Gao DW, Yeh BM. Extravasated contrast material in penetrating abdominopelvic trauma: dual-contrast dual-energy CT for improved diagnosis-preliminary results in an animal model. *Radiology.* 2013 Sep;268(3):738-42. doi: 10.1148/radiol.13121267
 61. Johnson AL, Blaine ET, Lewis AD. Renal pigmentation due to chronic bismuth administration in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Vet Pathol.* 2015 May;52(3):576-9. doi: 10.1177/0300985814541707
 62. Pitz AM, Park GW, Lee D, Boissy YL, Vinjé J. Antimicrobial activity of bismuth subsalicylate on *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* O157:H7, norovirus, and other common enteric pathogens. *Gut Microbes.* 2015;6(2):93-100. doi: 10.1080/19490976.2015.1008336
 63. Ruiz-Moreno M, Binversie E, Fessenden SW, Stern MD. Mitigation of in vitro hydrogen sulfide production using bismuth subsalicylate with and without monensin in beef feedlot diets. *J Anim Sci.* 2015 Nov;93(11):5346-54. doi: 10.2527/jas.2015-9392

Submitted 05.03.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

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

Ивкин Д.Ю. – к.б.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, начальник центра экспериментальной фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

Оковитый С.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

Ивкина А.С. – научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

Суханов Д.С. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;

Дзюба А.С. – к.ф.н., руководитель отдела R&D АО «Фармпроект».

Information about authors:

Budritsky A.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Phthisiopulmonology, Vitebsk

State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ivkin D.Y. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Pharmacology & Clinical Pharmacology, head of the Center of Experimental Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

Okovitiy S.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pharmacology & Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

Ivkina A.S. – research officer of the Center of Experimental Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

Sukhanov D.S. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pharmacology & Clinical Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University;

Dziuba A.S. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, head of R & D Department of JSC «PharmProject».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии. E-mail: phtisio@mail.ru – Будрицкий Александр Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Phthisiopulmonology E-mail: phtisio@mail.ru – Alexander M. Budritsky.

ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЛИЯНИЕ НА УРОВНИ ОБЩЕГО ТЕСТОСТЕРОНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У МУЖЧИН С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ДЕСТРУКЦИЯМИ ЛЕГКИХ

КУНЦЕВИЧ М.В., ЕРМАШКЕВИЧ С.Н., САЧЕК М.Г., ПЕТУХОВ В.И., ТИХОНОВА Л.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 32-44.

FACTORS INFLUENCING THE SERUM TOTAL TESTOSTERONE LEVELS IN MALES WITH ACUTE INFECTIOUS PULMONARY DESTRUCTIONS

KUNCEVICZ M.V., ERMASHKEVICH S.N., SACHEK M.G., PETUKHOV V.I., TIKHONOVA L.V.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(3):32-44.

Резюме.

Цель – изучить уровни общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких (ОИДЛ) и определить их связь с возрастом, длительностью, формами, местными и системными осложнениями заболевания, сопутствующей патологией, трофологическим статусом.

Материал и методы. Обследовано 64 мужчины с ОИДЛ и 25 здоровых добровольцев мужчин. Исследование уровней общего тестостерона в сыворотке крови проведено методом радиоиммунного анализа.

Результаты. Дефицит тестостерона имелся у 77% пациентов с ОИДЛ. Наиболее низкая концентрация общего тестостерона в сыворотке крови, по сравнению с абсцессами легких ($U=112$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,088$) и гангренозными абсцессами ($U=221,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,045$), а также наиболее высокая частота андрогенного дефицита (89%), по сравнению с другими формами ОИДЛ ($p_{\text{Fisher}}=0,018$), были отмечены при гангрене легкого. С развитием и увеличением тяжести осложнений ОИДЛ происходило снижение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови ($H=13,65$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,018$), увеличивалась частота случаев его дефицита ($H=13,11$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,022$), снижалось число лимфоцитов в крови ($H=18,08$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,0028$) и рос нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ($H=11,91$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,036$). У пациентов с ОИДЛ имелась прямая умеренная корреляция уровней общего тестостерона сыворотки крови с числом лимфоцитов в крови ($r_s=0,46$; $p=0,00013$) и обратная умеренная корреляция с нейтрофильно-лимфоцитарным индексом ($r_s=-0,41$; $p=0,00077$). У пациентов с ОИДЛ утрачивалась корреляционная связь между индексом массы тела и уровнем общего тестостерона в сыворотке крови.

Заключение. Наиболее значимыми факторами, влияющими на уровни общего тестостерона сыворотки крови и частоту андрогенного дефицита, являются форма и осложнения ОИДЛ ($F=2,55$; $p=0,089$ и $F=2,34$; $p=0,056$ соответственно). Уровень общего тестостерона сыворотки крови у пациентов с ОИДЛ можно рассматривать как один из показателей тяжести заболевания.

Ключевые слова: острые инфекционные деструкции легких, абсцесс легкого, гангрена легкого, общий тестостерон, андрогенный дефицит.

Abstract.

Objectives. To study the serum total testosterone levels in males with acute infectious pulmonary destructions (AIPD) and to determine their relationship with age, duration, forms, local and systemic complications of the disease, comorbidity pathology, trophological status.

Material and methods. 64 males with AIPD and 25 healthy male subjects were examined. The study of the serum total testosterone levels was carried out with the use of the radioimmune analysis method.

Results. Testosterone deficiency was found in 77% of patients with AIPD. The lowest serum total testosterone levels,

compared with lung abscesses ($U=112$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0.088$) and gangrenous abscesses ($U=221.5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0.045$), as well as the highest frequency of androgen deficiency (89%) ($p_{\text{Fisher}}=0.018$) were observed in gangrene of the lung. Serum total testosterone level decreased ($H=13.65$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.018$), the incidence of its deficiency increased ($H=13.11$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.022$), the number of blood lymphocytes decreased ($H=18.08$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.0028$) and the neutrophil-to-lymphocyte ratio grew ($H=11.91$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.036$) with the development and increase in the severity of AIPD complications. There was a direct moderate correlation of serum total testosterone levels with the number of blood lymphocytes ($r_s=0.46$; $p=0.00013$) and an inverse moderate correlation with the neutrophil-to-lymphocyte ratio ($r_s=-0.41$; $p=0.00077$) in patients with AIPD. The correlation between the body mass index and serum total testosterone levels was lost in patients with AIPD.

Conclusions. The most significant factors affecting serum total testosterone levels and the frequency of androgen deficiency are the form and AIPD complications ($F=2.55$; $p=0.089$ and $F=2.34$; $p=0.056$ respectively). The serum total testosterone level in patients with AIPD may be considered as one of the indicators of the severity of the disease.

Key words: acute infectious pulmonary destructions, lung abscess, lung gangrene, total testosterone, androgen deficiency.

Сложность и трудность лечения острых инфекционных деструкций легких (ОИДЛ) в значительной степени связаны с выраженной эндогенной интоксикацией, которая возникает вследствие резорбции продуктов распада легочной ткани, бактериальных тел и их токсинов. Нарастающая эндогенная интоксикация приводит к нарушению функции всех жизненно важных органов и систем и является основной причиной летальных исходов при ОИДЛ. Эндогенную интоксикацию можно определить как неспецифический по большинству клинико-биохимических проявлений синдром несоответствия между образованием и выведением как продуктов нормального обмена, так и веществ нарушенного метаболизма [1].

Одним из наиболее характерных проявлений общей реакции организма на агрессию (в том числе инфекционный процесс, сепсис, обширные операции, травмы, тяжелые заболевания) является развитие синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма (аутоканнибализма). Он характеризуется резким увеличением энергопотребности, энергетических затрат и в то же время резистентностью к стандартной нутриционной терапии. Наблюдается комплексное нарушение обмена белков, углеводов, липидов с усиленным распадом углеводно-липидных резервов, что сопровождается повышенным распадом тканевых белков, выраженной потерей массы тела, прогрессирующим энтеральной недостаточности. Покрытие энергетических и пластических потребностей происходит за счет деструкции собственных тканей организма. Выраженность данного синдрома, его прогрессирование и степень коррекции определяют исход критического состояния, формирование полиорганной недостаточности и в целом результаты лечения [2].

Нутритивно-метаболическая терапия, направленная на обеспечение организма всеми необходимыми питательными веществами, оптимизацию их усвоения и коррекцию метаболических нарушений, рассматривается как один из основных методов разрешения патофизиологических проявлений системной воспалительной реакции инфекционного происхождения – синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма [3].

Для стимуляции процессов регенерации наряду с высококалорийным питанием в сочетании с комбинированным парентеральным питанием в литературе имеются указания на целесообразность применения анаболических препаратов (нерабол, ретаболил) у пациентов с ОИДЛ для улучшения усвоения нутриентов [1, 4, 5]. Данные препараты, являющиеся синтетическими аналогами андрогенов, в настоящее время не применяются в клинической практике. Кроме того, не описаны конкретные конечные эффекты их применения и влияние на результаты хирургического лечения.

Положительные клинические эффекты анаболических гормонов возможно связаны с ликвидацией имеющегося дефицита эндогенных андрогенов при тяжелых заболеваниях и травмах.

Так, в остром периоде ОИДЛ происходит снижение содержания тестостерона в крови. С течением времени активность белково-синтетических процессов на этом фоне нарастает очень медленно и совершенно неадекватна скорости катаболизма. Введение анаболических стероидов в программу консервативного лечения абсцессов легких (АЛ), способствует подавлению катаболических процессов и улучшает исходы их лечения за счет уменьшения случаев хронизации воспалительного процесса в легких [6]. В настоящее вре-

мя отсутствуют сведения об содержании тестостерона в сыворотке крови, частоте андрогенного дефицита у пациентов с ОИДЛ, нуждающихся в хирургическом лечении.

Таким образом, изучение содержания тестостерона в сыворотке крови, определение частоты андрогенного дефицита и факторов, влияющих на его развитие, помогут научно обосновать целесообразность использования препаратов тестостерона в программе комплексного лечения пациентов с ОИДЛ, нуждающихся в хирургической санации, и разработать рациональные схемы их применения на современном этапе.

Цель работы – изучить уровни общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ОИДЛ и определить их связь с возрастом, длительностью, формами, местными и системными осложнениями заболевания, сопутствующей патологией, трофологическим статусом.

Материал и методы

Обследовано 64 пациента мужского пола с ОИДЛ в возрасте от 29 до 84 лет (Me – 54,5 [43,5; 61,5] года), находившихся на лечении в торакальном гнойном хирургическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») в период с ноября 2016 г. по декабрь 2018 г.

Критериями включения в исследование пациентов с ОИДЛ являлись: мужской пол; формы, варианты и осложнения ОИДЛ, требующие хирургического лечения; добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения (не включения) из исследования были: специфическое инфекционное поражение легких (туберкулез, аспергиллез и др.), рак легкого, нагноившиеся кисты легких, бронхоэктатическая болезнь, отказ пациента от участия в исследовании. Выборка включает в себя всех пациентов мужского пола с ОИДЛ, обследованных и пролеченных в отделении за указанный период.

Изучались жалобы пациентов, анамнез заболевания и жизни. Форму, вариант и осложнения ОИДЛ устанавливали на основании комплексного клинического, лабораторного и рентгенологического (обязательно включающего компьютерную томографию органов грудной клетки) и инструментального (видеофибробронхоскопия) методов исследования. Подтверждение диагноза проводилось с учетом цитологического (плев-

ральный выпот, бронхиальный аспират) и патогистологического (операционный материал) исследований. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) устанавливался согласно критериям согласительной конференции американской коллегии торакальных врачей и общества критической медицины [7]. Диагностика сепсиса проводилась на основании определений и критериев третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) [8]. Оценка трофологического статуса проводилась при помощи индекса массы тела (ИМТ), а для его интерпретации использовали классификацию ВОЗ [9].

Распределение обследованных пациентов с ОИДЛ по возрастным периодам, согласно схеме возрастной периодизации Международного симпозиума по возрастной физиологии (г. Москва, 1965) [10], представлено на диаграмме (рис. 1).

Курили 55 из 64 (86%) пациентов с ОИДЛ. Злоупотребление алкоголем было отмечено в 55 из 64 (86%) наблюдений. Сочетание курения и злоупотребления алкоголем имело место в 50 из 64 (78%) случаев. Постоянную работу имели только 14 из 64 (22%) пациентов, не работало 50 из 64 (78%), при чем из них пенсионерами были 16 (25% от общего числа всех пациентов), инвалидами – 4 (6% от общего числа всех пациентов).

Длительность заболевания на момент поступления в отделение у пациентов с ОИДЛ представлена на диаграмме (рис. 2).

Данные о длительности заболевания на момент поступления в отделение носят ориентировочный характер (приведены в неделях). Это связано с тем, что пациенты, как правило, не могли указать точное время появления первых симптомов, так как часто заболевание у них развивалось в период запоя или выхода из него.

АЛ был диагностирован у 10 из 64 пациентов (16%), гангренозный абсцесс (ГА) – у 19 (30%), гангрена легкого (ГЛ) – у 35 (55%).

Осложнения ОИДЛ были выявлены у 52 из 64 (81%) пациентов. Эмпиема плевры была диагностирована у 30 из 64 (47%) пациентов, из них в 8 наблюдениях (27% от всех эмпием плевры) был пиопневмоторакс, ССВО – у 33 (52%), сепсис – у 13 (20%), септической шок – у 3 (5%), гнойно-резорбтивное истощение и кахексия – у 9 (14%), кровохарканье – у 3 (5%).

Сопутствующая патология была диагностирована у 53 из 64 (83%) пациентов, из них: хроническая обструктивная болезнь легких

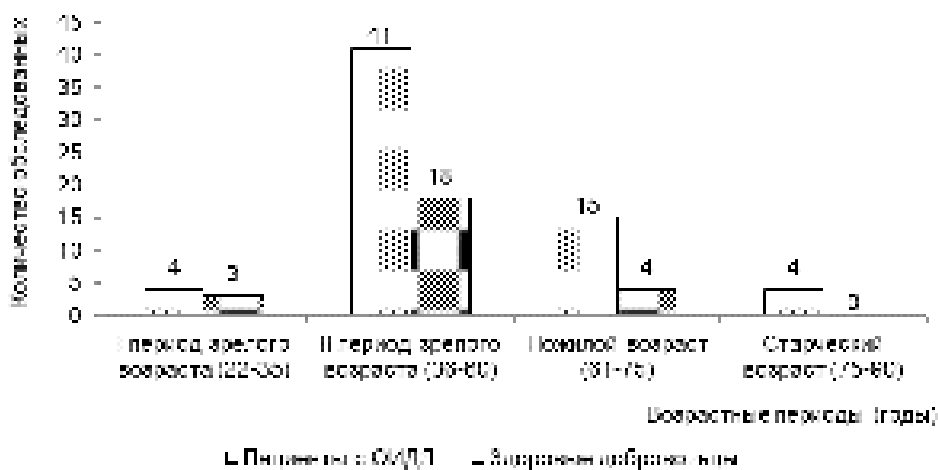


Рисунок 1 – Распределение обследованных пациентов по возрастным периодам.

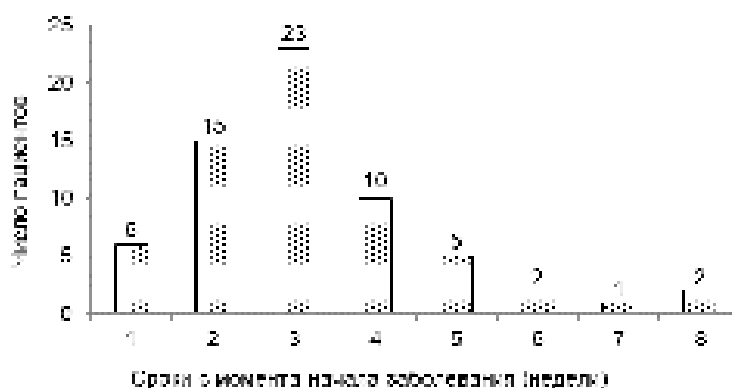


Рисунок 2 – Длительность заболевания на момент поступления в отделение у пациентов с острыми инфекционными деструкциями легких.

(ХОБЛ) – у 36 из 64 (56%), бронхиальная астма – у 2 (3%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 16 (25%), артериальная гипертензия – у 16 (25%), сахарный диабет – у 4 (6%), алкогольная болезнь – у 15 (23%) (в том числе с хроническим алкогольным панкреатитом – у 5 (8%), гепатопатией – у 1 (1%), миокардиодистрофией – у 1 (1%), энцефалопатией – у 2 (3%), полинейропатией – у 3 (5%), хронический пиелонефрит – у 2 (3%), хронический вирусный гепатит В и/или С – у 3 (5%), ВИЧ-инфекция – у 1 (1%), алиментарное ожирение – у 3 (5%), желчнокаменная болезнь – у 1 (1%), посттромбофлебитический синдром – у 1 (1%), болезнь Бехтерева – у 1 (1%), выпадение прямой кишки – у 1 (1%).

Для получения данных о медианных уровнях общего тестостерона в сыворотке крови в норме было обследовано 25 практически здоровых добровольцев мужчин в возрасте от 29 до 66 лет (Me – 52 [42; 54] года). Критериями

включения в исследование для здоровых добровольцев были: мужской пол, возраст от 29 лет, отсутствие каких-либо жалоб на состояние здоровья и острых или хронических заболеваний, подтвержденное регулярными комплексными профилактическими медицинскими осмотрами, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения для здоровых добровольцев: отказ от участия в исследовании, наличие жалоб на состояние здоровья, острые или хронические заболевания, периодический или постоянный прием каких-либо лекарственных средств, злоупотребление алкогольными напитками. Распределение обследованных здоровых добровольцев по возрастным периодам представлено на диаграмме (рис. 1).

Исследование уровней общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ проводилось на 2 сутки после поступления в отделение, у здоровых добровольцев – в день обследования.

Во всех случаях забор образцов венозной крови для анализа выполняли в 8 часов утра натощак. Определение уровней общего тестостерона в сыворотке крови проводили на базе отделения радионуклидной диагностики УЗ «ВОКБ» методом радиоиммунного анализа на автоматическом гамма-счетчике Wallac Wizard 1470 (PerkinElmer Inc., Финляндия) с использованием набора реагентов для определения тестостерона в сыворотке крови человека РИА-ТЕСТОСТЕРОН-СТ (Унитарное предприятие «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь). Дефицит тестостерона диагностировали при его концентрации в сыворотке крови меньше 3,5 нг/мл (по Н.В. Мурашко, 2016 [11]).

Полученный в ходе исследования цифровой материал был обработан с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде абсолютных величин и процентов, медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями [LQ; UQ], минимальных и максимальных значений (min; max). Для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Сравнительный анализ по количественным признакам между двумя независимыми группами проводили с применением U-критерия Mann-Whitney, между тремя независимыми группами – H-теста Kruskal-Wallis. Величину и значимость корреляции между количественными величинами вычисляли с использованием r-критерия Spearman. При анализе качественных данных в группах сравнения использовали двусторонний точный критерий Fisher. Для определения степени влияния отдельных факторов на изучаемую величину и поиска зависимостей, полученных данных, использовали многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Уровень значимости p принимали равным 0,05. При значениях $p < 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми.

Результаты

Уровни общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ варьировали в пределах от 0,26 до 52,58 нг/мл, при Me – 1,33 [0,58; 3,1] нг/мл. У обследованных здоровых добровольцев уровни общего тестостерона в сыворотке крови колебались от 2,6 до 10,93 нг/мл, при Me

– 6,24 [5,01; 7,6] нг/мл. Дефицит тестостерона был выявлен у 49 из 64 (77%) пациентов с ОИДЛ, тогда как у здоровых добровольцев – только у 2 из 25 (8%) обследованных. Различия по уровню общего тестостерона в сыворотке крови и частоте андрогенного дефицита между пациентами с ОИДЛ и здоровыми добровольцами были статистически значимыми ($U=242$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0$ и $p_{\text{Fisher}}=0$ соответственно).

Уровни общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ, имевших андрогенный дефицит, составили от 0,26 до 3,38 нг/мл, при Me – 0,88 [0,51; 1,58] нг/мл, без дефицита – от 4,39 до 52,58 нг/мл, при Me – 7,25 [5,52; 9,64] нг/мл. Уровни общего тестостерона в сыворотке крови у здоровых добровольцев, имевших андрогенный дефицит, составили 2,6 и 3,34 нг/мл, без дефицита – от 3,59 до 10,93 нг/мл, при Me – 6,53 [5,25; 7,68] нг/мл. В дальнейшем обследованные здоровые добровольцы с лабораторно выявленным андрогенным дефицитом при статистическом сравнении не учитывались. Уровни общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ и здоровых добровольцев без дефицита андрогенов статистически значимо не различались ($U=138$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,31$).

По возрасту пациенты с ОИДЛ, имевшие дефицит тестостерона (Me – 55 [43; 63] лет), и без него (Me – 54 [45; 59]) статистически значимо не различались ($U=304,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,32$). Данные об уровнях общего тестостерона в сыворотке крови, частоте андрогенного дефицита и уровнях общего тестостерона при нем в зависимости от возрастного периода жизни пациентов с ОИДЛ представлены в таблице 1.

Уровни общего тестостерона в сыворотке крови, частота андрогенного дефицита и уровни общего тестостерона при нем статистически значимо не различались между собой у пациентов с ОИДЛ I и II периодов зрелости ($U=73$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,73$; $p_{\text{Fisher}}=1,0$ и $U=39$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,8$ соответственно). Также отсутствовали статистически значимые различия по данным показателям между пациентами I и II периодов зрелости и пациентами пожилого возраста ($U=248,5$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,13$; $p_{\text{Fisher}}=0,31$ и $U=173,5$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,39$ соответственно). Пациенты старческого возраста по сравнению с пациентами I и II периодов зрелости имели более низкий уровень общего тестостерона ($U=25,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,019$), но частота дефицита андрогенов не отличалась ($p_{\text{Fisher}}=0,56$), а также имелась лишь тенденция к более низкому

Таблица 1 – Уровни общего тестостерона в сыворотке крови, частота андрогенного дефицита и уровни общего тестостерона при нем в зависимости от возрастного периода жизни пациентов с острыми инфекционными деструкциями легких

Возрастные периоды жизни	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл) Me [LQ; UQ] (min; max)	Число пациентов с дефицитом тестостерона (n, %)	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови при его дефиците (нг/мл) Me [LQ; UQ] (min; max)
I период зрелого возраста (22-35 лет) (N=4)	1,37 [0,69; 4,32] (0,38; 6,89)	3	0,99 [0,38; 1,74] (0,38; 1,74)
II период зрелого возраста (36-60 лет) (N=41)	1,58 [0,75; 4,79] (0,29; 52,58)	29 (71%)	1,26 [0,6; 1,65] (0,29; 2,82)
Пожилой возраст (61-75 лет) (N=15)	0,68 [0,53; 2,57] (0,29; 52,58)	13	0,67 [0,53; 1,47] (0,39; 3,38)
Старческий возраст (75-90 лет) (N=4)	0,47 [0,3; 0,84] (0,26; 1,07)	4	0,47 [0,3; 0,84] (0,26; 1,07)

Примечания: N – общее число пациентов в группе; n – число пациентов с анализируемым признаком.

Таблица 2 – Уровни общего тестостерона в сыворотке крови, частота андрогенного дефицита и уровни общего тестостерона при нем в зависимости от формы острых инфекционных деструкций легких

Формы ОИДЛ	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл) Me [LQ; UQ] (min; max)	Число пациентов с дефицитом тестостерона (n, %)	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови при его дефиците (нг/мл) Me [LQ; UQ] (min; max)
АЛ (N=10)	1,48 [1,09; 4,39] (0,68; 8,43)	7	1,26 [0,74; 1,65] (0,68; 2,71)
ГА (N=19)	2,57 [0,67; 8,05] (0,26; 52,58)	11	0,73 [0,51; 1,84] (0,26; 2,8)
ГЛ (N=35)	1,07 [0,43; 1,77] (0,29; 8,35)	31 (89%)	0,88 [0,41; 1,58] (0,29; 3,38)

уровню тестостерона при его дефиците ($U=37,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,073$). Пациенты старческого и пожилого возраста по анализируемым параметрам статистически значимо не различались ($U=15$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,15$; $p_{\text{Fisher}}=1,0$ и $U=15$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,20$ соответственно). Возраст и уровень общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ не имели значимой корреляционной связи ($rS=-0,24$; $p=0,053$).

Уровни общего тестостерона в сыворотке крови, частота андрогенного дефицита и уровни общего тестостерона при нем у пациентов с различными формами ОИДЛ представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 следует, что наиболее низкая концентрация общего тестостерона в сыворотке крови была у пациентов с ГЛ, по сравнению с пациентами с АЛ ($U=112$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,088$) и ГА ($U=221,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,045$), а также наиболее высокая частота андрогенного дефицита по отношению к другим формам ОИДЛ ($p_{\text{Fisher}}=0,018$). Уровни общего тестостерона в сыворотке крови и частота андрогенного дефицита у пациентов с АЛ и ГА статистически значимо не различались ($U=93$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,95$ и $p_{\text{Fisher}}=0,69$ соответственно). При сравнении уровней свободного тестостерона в сыворотке крови у пациен-

Таблица 3 – Уровни общего тестостерона в сыворотке крови, частота андрогенного дефицита, число лимфоцитов и величина нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в зависимости от наличия местных и системных осложнений острых инфекционных деструкций легких

Осложнения ОИДЛ	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл) Me [LQ; UQ] (min; max)	Число пациентов с дефицитом тестостерона (n)	Число лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) Me [LQ; UQ] (min; max)	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс Me [LQ; UQ] (min; max)
Без эмпиемы плевры, ССВО и сепсиса (N=12)	2,69 [0,92; 7,65] (0,26; 15,89)	7	2,55 [1,07; 4,39] (0,83; 6,38)	4,1 [1,73; 5] (0,78; 18,6)
Эмпиема плевры без ССВО и сепсиса (N=6)	5,39 [0,71; 8,35] (0,57; 52,58)	2	1,65 [1,0; 2,13] (0,92; 2,48)	5,67 [3,48; 13,83] (2,38; 15,33)
ССВО без эмпиемы (N=18)	1,76 [0,75; 3,38] (0,39; 9,67)	14	2,44 [1,58; 3,21] (0,73; 5,51)	4,11 [2,39; 6] (1,74; 10,13)
Эмпиема плевры и ССВО (N=15)	0,99 [0,47; 1,47] (0,35; 9,64)	13	1,66 [1,2; 2,96] (0,37; 3,89)	6,83 [3,33; 13] (2,22; 23,25)
Сепсис без эмпиемы плевры (N=4)	0,97 [0,45; 1,72] (0,29; 2,11)	4	0,76 [0,53; 2,25] (0,46; 3,58)	6,27 [4,44; 14,97] (3,52; 22,75)
Эмпиема плевры и сепсис (N=9)	0,41 [0,34; 0,9] (0,33; 2,71)	9	0,85 [0,65; 0,97] (0,09; 1,93)	7,91 [5,52; 18,2] (3,72; 48,5)

тов с дефицитом андрогенов статистически значимых различий в зависимости от формы ОИДЛ получено не было ($H=1,58$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,45$).

В таблице 3 приведены уровни общего тестостерона в сыворотке крови, частота андрогенного дефицита, число лимфоцитов в крови и величина нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в зависимости от наличия местных и системных осложнений ОИДЛ.

Из данных, представленных в таблице 3, следует, что с развитием и увеличением тяжести осложнений ОИДЛ, особенно системных (ССВО, сепсис), происходит снижение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови ($H=13,65$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,018$), увеличивается частота случаев его дефицита ($H=13,11$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,022$), снижается число лимфоцитов в крови ($H=18,08$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,0028$) и растет нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ($H=11,91$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,036$). У пациентов с ОИДЛ имелась прямая корреляция средней силы уровней общего тестостерона сыворотки крови с числом лимфоцитов в крови ($r_s=0,46$; $p=0,00013$) и обратная корреляция средней силы с нейтрофильно-лимфоцитарным индексом ($r_s=-0,41$; $p=0,00077$). Данные зависимости графически представлены на рисунке 3.

Значимая корреляционная связь между числом лимфоцитов в крови, нейтрофильно-лимфоцитарным индексом и уровнем общего тестостерона сыворотки крови у здоровых добровольцев отсутствовала ($r_s=0,082$; $p=0,71$ и $r_s=0,010$; $p=0,64$ соответственно).

Длительность течения заболевания до момента поступления в отделение у пациентов с ОИДЛ и уровень общего тестостерона сыворотки крови не имели выраженной корреляционной связи ($r_s=0,29$; $p=0,02$) (рис. 4).

На момент поступления в отделение длительность течения заболевания у пациентов с ОИДЛ с дефицитом тестостерона составляла от 1 до 7 недель (Me – 3 [2; 3] недели), без него – от 2 до 8 недель (Me – 4 [3; 5] недели). Эти различия были статистически значимыми ($U=176,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,0018$). Таким образом, андрогенный дефицит чаще встречался у лиц, поступивших в сроки заболевания до 3-4 недель. В то же время, у пациентов с ГЛ тенденция роста значений уровней общего тестостерона в сыворотке крови с увеличением длительности заболевания не сопровождалась достижением нижней границы нормы.

Для оценки возможного влияния сопут-

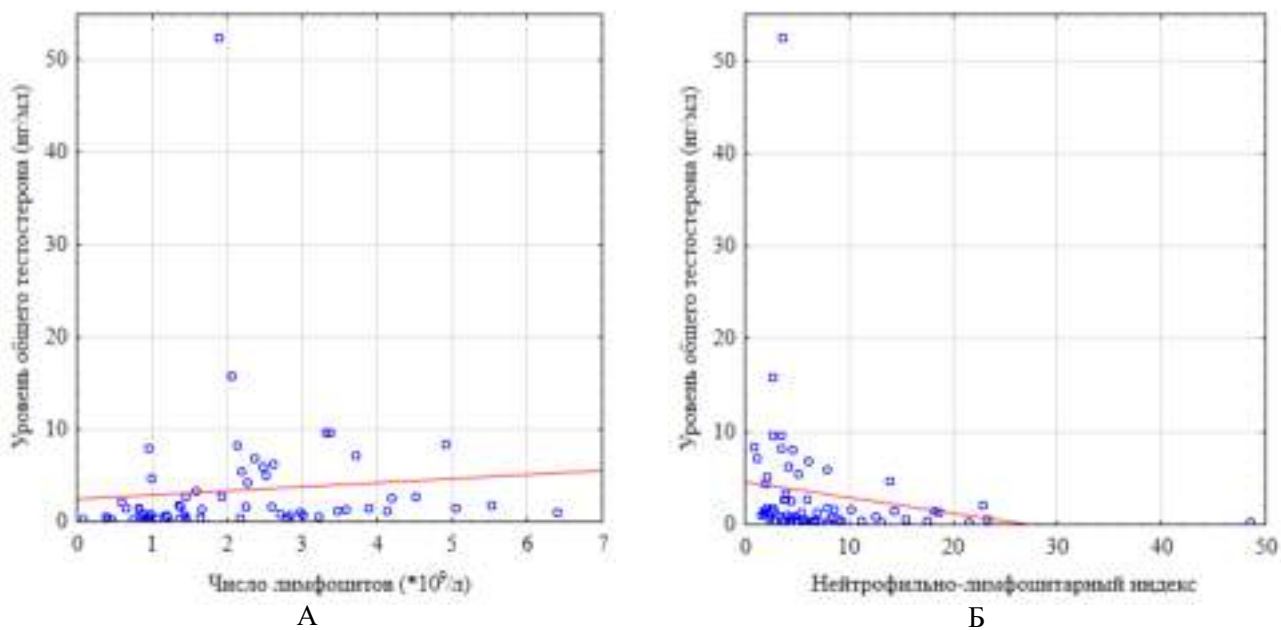


Рисунок 3 – Корреляционная связь уровней общего тестостерона сыворотки крови с числом лимфоцитов в крови (А) и нейтрофильно-лимфоцитарным индексом (Б) у пациентов с острыми инфекционными деструкциями легких.

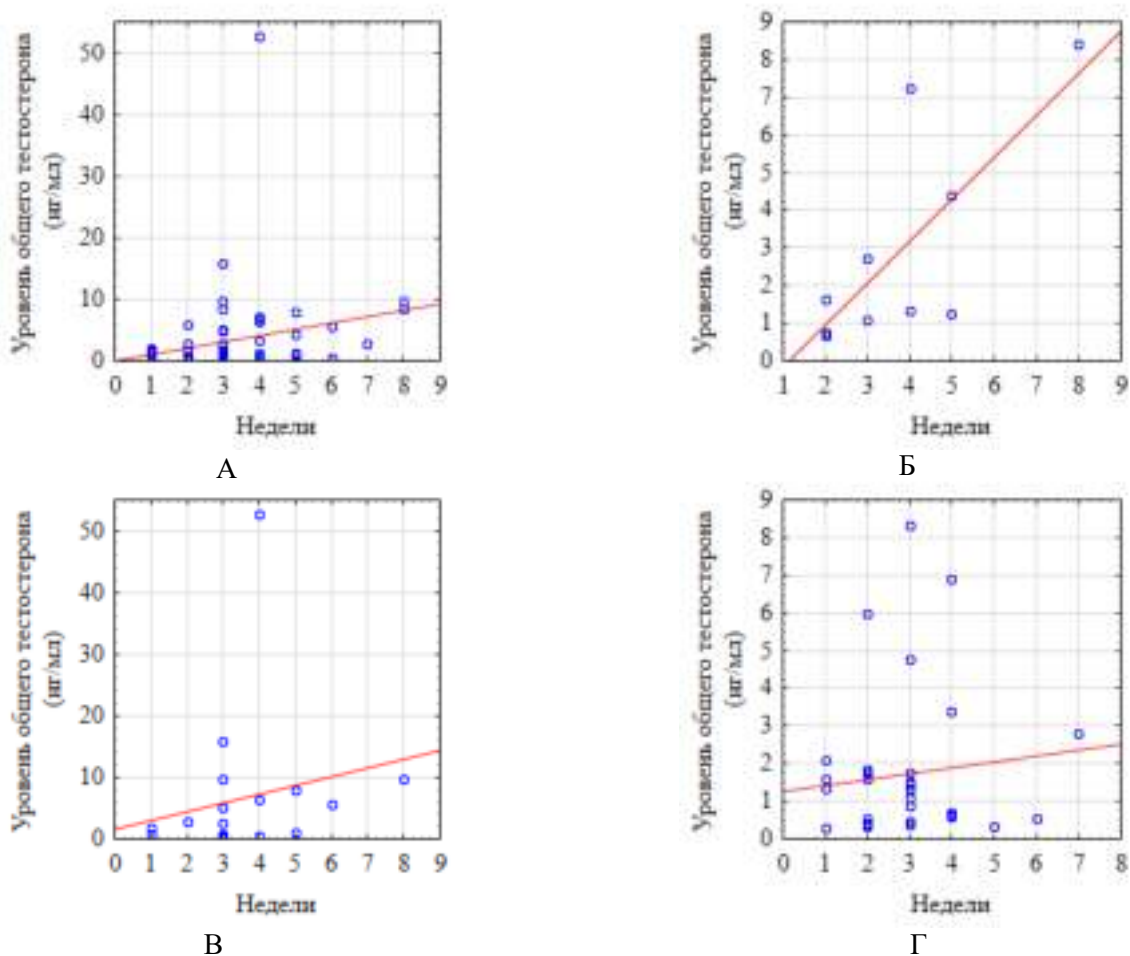


Рисунок 4 – Связь уровня общего тестостерона в сыворотке крови с длительностью заболевания у всех пациентов с ОИДЛ (А), у пациентов с АЛ (Б), у пациентов с ГА (В) и пациентами с ГЛ (Г).

Таблица 4 – Уровни общего тестостерона в сыворотке крови и частота андрогенного дефицита в зависимости от наличия сопутствующей патологии у пациентов с острыми инфекционными деструкциями легких

Варианты сопутствующей патологии	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл) Ме [LQ; UQ] (min; max)	Число пациентов с дефицитом тестостерона (n, %)
Без сопутствующей патологии (N=11)	1,84 [1,29; 5,52] (0,29; 15,89)	7
ХОБЛ (N=25)	1,35 [0,74; 5,16] (0,33; 9,67)	17 (68%)
ИБС (N=5)	0,47 [0,41; 0,54] (0,34; 3,38)	5
ХОБЛ в сочетании с ИБС (N=11)	0,73 [0,61; 1,58] (0,26; 52,58)	9
Другая сопутствующая патология сопутствующей патологии (N=12)	1,29 [0,61; 1,81] (0,33; 6,35)	11

Таблица 5 – Уровни общего тестостерона в сыворотке крови и частота андрогенного дефицита в зависимости от курения и злоупотребления алкоголем у пациентов с острыми инфекционными деструкциями легких

Характеристика	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл) Ме [LQ; UQ] (min; max)	Число пациентов с дефицитом тестостерона (n, %)
Без вредных привычек (N=4)	0,83 [0,57; 1,90] (0,47; 2,80)	4
Курение (N=5)	2,71 [2,57; 7,25] (0,61; 9,64)	3
Злоупотребление алкоголем (N=5)	0,71 [0,68; 0,74] (0,26; 4,39)	4
Курение и злоупотребление алкоголем (N=50)	1,34 [0,54; 3,38] (0,29; 52,58)	38 (76%)

ствующей патологии на уровень общего тестостерона сыворотки крови и частоту андрогенного дефицита при ОИДЛ были выделены группы пациентов: без сопутствующей патологии, с ХОБЛ, с ИБС, с ХОБЛ и ИБС, с другой сопутствующей патологией. Акцент на сопутствующих ХОБЛ и ИБС был сделан в связи с известной ролью андрогенного дефицита в патогенезе и течении этих заболеваний [12, 13]. Уровни общего тестостерона в сыворотке крови и частота андрогенного дефицита в зависимости от наличия сопутствующей патологии у пациентов с ОИДЛ представле-

ны в таблице 4.

Проведенный анализ показал, что сопутствующая патология не оказывала статистически значимого влияния на уровень общего тестостерона сыворотки крови ($H=5,63$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,23$) и частоту андрогенного дефицита ($H=5,19$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,27$) при ОИДЛ.

Уровни общего тестостерона в сыворотке крови и частота андрогенного дефицита в зависимости от курения и злоупотребления алкоголем у пациентов с ОИДЛ представлены в таблице 5.

Курение и злоупотребление алкоголем не

оказывали статистически значимого влияния на уровень общего тестостерона в сыворотке крови ($N=4,16$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,245$) и частоту андрогенного дефицита ($N=2$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,57$) у пациентов с ОИДЛ.

ИМТ и уровни общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ и здоровых добровольцев представлены в таблице 6.

ИМТ и уровни общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ не имели корреляционной связи ($r_s=-0,014$; $p=0,91$), при этом у здоровых добровольцев определялась статистически значимая обратная корреляция средней силы ($r_s=-0,52$; $p=0,011$) между этими параметрами. У пациентов с ОИДЛ, имевших андрогенный дефицит, ИМТ составлял $22,1 [19,9; 24,3]$ кг/м², без него – $21,6 [20,2; 25,4]$ кг/м². По ИМТ пациенты с ОИДЛ и андрогенным дефицитом и без него статистически значимо не различались ($U=317$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,76$).

При определении степени влияния отдельных факторов на уровни общего тестостерона в

сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ с использованием многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) было установлено следующее. По степени значимости анализируемые факторы расположились в последовательности: форма ОИДЛ ($F=2,55$; $p=0,089$), осложнения ОИДЛ ($F=2,34$; $p=0,056$), возраст пациентов ($F=1,45$; $p=0,24$), длительность заболевания ($F=0,94$; $p=0,48$).

Обсуждение

Прежде всего, следует подчеркнуть, что представленные данные имеют отношение к формам и вариантам течения ОИДЛ, требующим хирургического лечения, и не охватывают сведений о пациентах с АЛ, которые могут лечиться только консервативно.

Уровни общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с ОИДЛ были статистически значимо ниже, по сравнению со здоровыми добровольцами. Дефицит тестостерона был выявлен у 77% пациентов с ОИДЛ.

Таблица 6 – Индексы массы тела и уровни общего тестостерона в сыворотке крови у пациентов с острыми инфекционными деструкциями легких и здоровых добровольцев

Международная классификация недостаточного веса, избыточного веса и ожирения у взрослых по ИМТ		Пациенты с ОИДЛ			Здоровые добровольцы		
		Число пациентов	ИМТ (кг/м ²) Me [LQ; UQ] (min; max)	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл) Me [LQ; UQ] (min; max)	Число пациентов	ИМТ (кг/м ²) Me [LQ; UQ] (min; max)	Уровень общего тестостерона в сыворотке крови (нг/мл) Me [LQ; UQ] (min; max)
Выраженная худощавость	Меньше 16,00	1	13,92	0,35	–	–	–
Умеренная худощавость	16,00-16,99	2	16,02 и 16,63	4,39 и 2,11	–	–	–
Легкая худощавость	17,00-18,49	1	17,22	1,29	–	–	–
Нормальная масса тела	18,50-24,99	47	21,02 [19,77; 22,75] (18,50; 24,76)	1,32 [0,6; 2,8] (0,26; 52,58)	3	24,41 [22,95; 24,73] (22,95; 24,73)	9,41 [7,6; 10,15] (7,6; 10,15)
Избыточная масса тела (предожирение)	25,00-29,99	10	26,38 [25,44; 28,77] (25,26; 29,51)	1,58 [0,67; 5,16] (0,53; 7,25)	13	27,13 [26,02; 28,51] (25,12; 29,20)	6,53 [5,42; 7,47] (4,75; 10,93)
Ожирение I степени	30,00-34,99	1	30,83	8,43	8	33,07 [30,99; 33,62] (30,69; 34,19)	4,8 [3,47; 6,36] (2,6; 7,68)
Ожирение II степени	35,00-39,99	2	36,83 и 39,24	0,34 и 0,47	1	36,11	4,58

Наиболее значимыми факторами, связанными с развитием андрогенного дефицита, являлись форма и осложнения ОИДЛ. Самые низкие концентрации общего тестостерона в сыворотке крови, а также самая высокая частота его дефицита, составляющая 89%, были зафиксированы у пациентов с ГЛ. Осложнения ОИДЛ, особенно системные (ССВО, сепсис), также приводили к снижению концентрации общего тестостерона в сыворотке крови и увеличению частоты случаев его дефицита. Так, андрогенный дефицит был выявлен при всех случаях ОИДЛ, осложненных сепсисом.

Таким образом, степень снижения уровня общего тестостерона сыворотки крови была обусловлена тяжестью течения заболевания и соответствующим ему воспалительным ответом. Уровни общего тестостерона в сыворотке крови были тем ниже, чем меньше было число лимфоцитов в крови и чем выше был нейтрофильно-лимфоцитарный индекс. Эти связи имели статистически значимые корреляции умеренной силы, которые отсутствовали в норме. Следовательно, чем тяжелее протекает заболевание, тем выраженнее происходит снижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови, что способствует катаболической направленности обмена веществ. Ориентируясь на уровни общего тестостерона сыворотки крови, можно судить о тяжести течения заболевания.

Возраст не являлся определяющим фактором развития андрогенного дефицита при ОИДЛ. В то же время, у пациентов старческого возраста можно отметить более низкие уровни общего тестостерона в сыворотке крови, по сравнению с пациентами I и II периодов зрелого возраста.

Длительность течения заболевания на момент поступления в отделение у пациентов с ОИДЛ и уровень общего тестостерона сыворотки крови не имели выраженной корреляционной связи. Андрогенный дефицит чаще встречался у лиц в сроки заболевания до 3-4 недель.

Проведенный анализ показал, что сопутствующая патология и вредные привычки не оказывали статистически значимого влияния на уровень общего тестостерона сыворотки крови и частоту андрогенного дефицита при ОИДЛ.

У пациентов с ОИДЛ утрачивалась корреляционная связь между уровнем общего тестостерона сыворотки крови и ИМТ, имевшая в норме умеренную силу. Частота выявления андрогенного дефицита не зависела от ИМТ.

Заключение

1. На момент поступления в отделение торакальной хирургии дефицит тестостерона имеется у 77% пациентов с ОИДЛ.

2. Наиболее значимыми факторами, влияющими на уровни общего тестостерона сыворотки крови и частоту андрогенного дефицита, являются форма и осложнения ОИДЛ ($F=2,55$; $p=0,089$ и $F=2,34$; $p=0,056$ соответственно).

3. Наиболее низкая концентрация общего тестостерона в сыворотке крови, по сравнению с АЛ ($U=112$, $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,088$) и ГА ($U=221,5$; $p_{\text{Mann-Whitney}}=0,045$), а также наиболее высокая частота андрогенного дефицита (89%), по отношению к другим формам ОИДЛ ($p_{\text{Fisher}}=0,018$), были отмечены при ГЛ.

4. С развитием и увеличением тяжести осложнений ОИДЛ, особенно системных (ССВО, сепсис), происходит снижение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови ($N=13,65$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,018$), увеличивается частота случаев его дефицита ($N=13,11$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,022$), снижается число лимфоцитов в крови ($N=18,08$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,0028$) и растет нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ($N=11,91$; $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,036$).

5. У пациентов с ОИДЛ имеется прямая корреляция средней силы уровней общего тестостерона сыворотки крови с числом лимфоцитов в крови ($r_s=0,46$; $p=0,00013$) и обратная корреляция средней силы с нейтрофильно-лимфоцитарным индексом ($r_s=-0,41$; $p=0,00077$).

6. У пациентов с ОИДЛ утрачивается корреляционная связь между ИМТ и уровнем общего тестостерона в сыворотке крови.

7. Уровень общего тестостерона сыворотки крови у пациентов с ОИДЛ можно рассматривать как один из показателей тяжести течения заболевания.

Работа выполнена в рамках задания 3.39 «Разработать и внедрить комплекс мероприятий по диагностике и лечению метаболических нарушений при острых инфекционных деструкциях легких» подпрограммы 3 «Новые технологии купирования заболеваний» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (№ ГР 20190175 от 14.03.2019).

The study was performed as a part of task 3.39 «To develop and to implement set of activities for the diagnosis and treatment of metabolic disorders

in acute infectious pulmonary destructions» of subprogram 3 «New technologies for coping with diseases» GSRP «Fundamental and applied sciences to medicine» (№ SR 20190175 of 14.03.2019).

Литература

1. Бисенков, Л. Н. Хирургия острых инфекционных destructions легких / Л. Н. Бисенков, В. И. Попов, С. А. Шалаев. – СПб. : ДЕАН, 2003. – 400 с.
2. Щеголев, А. В. Послеоперационная интенсивная терапия / А. В. Щеголев, М. В. Сурков // Хирургические инфекции груди и живота : рук. для врачей / под ред. Б. Н. Котива, Л. Н. Бисенкова. – СПб. : СпецЛит, 2016. – С. 136–148.
3. Нутритивно-метаболическая терапия сепсиса. Основные принципы и технологии / В. М. Луфт [и др.] // Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б. Р. Гефальда. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : МИА, 2017. – С. 170–196.
4. Колесников, И. С. Гангрена легкого и пиопневмоторакс / И. С. Колесников, М. И. Лыткин, Л. С. Лесницкий. – Л. : Медицина, 1983. – 224 с.
5. Лечение острого абсцесса легкого с секвестрацией / Я. Н. Шойхет [и др.] // Груд. и сердеч.-сосудистая хирургия. – 2012. – № 1. – С. 37–41.
6. Корепанов, А. М. Аминокислоты и анаболические стероиды в лечении нагноительных заболеваний легких / А. М. Корепанов, И. А. Курников // Клин. медицина. – 1987. – Т. 65, № 2. – С. 61–64.

7. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R. C. Bone [et al.] // Chest. – 1992 Jun. – Vol. 101, N 6. – P. 1644–1655.
8. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // JAMA. – 2016 Feb. – Vol. 315, N 8. – P. 801–810.
9. WHO. Body mass index – BMI [Electronic resource]. Mode of access: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
10. Бунак, В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В. В. Бунак // Совет. педагогика. – 1965. – № 11. – С. 105–119.
11. Мурашко, Н. В. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома дефицита тестостерона у мужчин : учеб.-метод. пособие / Н. В. Мурашко. – Минск : БелМАПО, 2016. – 20 с.
12. Testosterone replacement therapy and hospitalization rates in men with COPD / J. Baillargeon [et al.] // Chron. Respir. Dis. – 2019 Jan-Dec. – Vol. 16. – P. 1479972318793004.
13. Webb, C. Role of Testosterone in the Treatment of Cardiovascular Disease / C. M Webb, P. Collins // Eur. Cardiol. – 2017 Dec. – Vol. 12, N 2. – P. 83–87.

Поступила 11.03.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Bisenkov LN, Popov VI, Shalaev SA. Acute lung infections surgery. Saint Petersburg, RF: DEAN; 2003. 400 p. (In Russ.)
2. Shchegolev AV, Surkov MV. Postoperative intensive care. V: Kotiva BN, Bisenkov LN, red. Khirurgicheskie infektsii grudi i zhivota: ruk dlia vrachei. Saint Petersburg, RF: SpetsLit; 2016. P. 136-48. (In Russ.)
3. Luft VM, Shestopalov AE, Leyderman IN, Sviridov SV, Popova TS, Saltanov AI, i dr. Nutritional-metabolic therapy of sepsis. Basic principles and technologies. V: Gefal'd BR, red. Sepsis: klassifikatsiia, kliniko-diagnosticheskaia kontseptsiiia i lechenie. 4-e izd, dop i pererab. Moscow, RF: MIA; 2017. P. 170-96. (In Russ.)
4. Kolesnikov IS, Lytkin MI, Lesnitskiy LS. Gangrene's lung and pyopneumothorax. Leningrad, RF: Meditsina; 1983. 224 p. (In Russ.)
5. Shoykhet YaN, Roshchev IP, Syzdykbaev MK, Zarembo SV, Ustinov VG. Treatment of acute lung abscess with sequestration. Grud Serdech-Sosudistaia Khirurgiia. 2012;(1):37-41. (In Russ.)
6. Korepanov AM, Kurnikov IA. Amino acids and anabolic steroids in the treatment of lung suppurative diseases. Klin Meditsina. 1987;65(2):61-4. (In Russ.)
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM,

8. Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
9. WHO. Body mass index – BMI [Internet]. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
10. Bunak VV. Identification of ontogenesis stages and chronological boundaries of age periods. Sovet Pedagogika. 1965;(11):105-19. (In Russ.)
11. Murashko NV. Modern approaches to diagnosis and treatment of testosterone deficiency syndrome in men: ucheb-metod posobie. Minsk, RB: BelMAPO; 2016. 20 p. (In Russ.)
12. Baillargeon J, Urban RJ, Zhang W, Zaiden MF, Javed Z, Sheffield-Moore M, et al. Testosterone replacement therapy and hospitalization rates in men with COPD. Chron Respir Dis. 2019 Jan-Dec;16:1479972318793004. doi: 10.1177/1479972318793004
13. M Webb C, Collins P. Role of Testosterone in the Treatment of Cardiovascular Disease. Eur Cardiol. 2017 Dec;12(2):83-87. doi: 10.15420/ecr.2017:21:1

Submitted 11.03.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Кунцевич М.В. – аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8122-6655>;

Ермашкевич С.Н. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-9070>;

Сачек М.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9233-7249>;

Петухов В.И. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4042-3978>;

Тихонова Л.В. – к.б.н., доцент, начальник научно-исследовательского отдела, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8740-9735>.

Information about authors:

Kuncevicz M.V. – postgraduate of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8122-6655>;

Ermashkevich S.N. – 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,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-9070>;

Sachek M.G. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9233-7249>;

Petukhov V.I. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4042-3978>;

Tikhonova L.V. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Scientific-Research Department, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8740-9735>.

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: kuncevicz@mail.ru – Кунцевич Максим Владимирович.

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: kuncevicz@mail.ru – Maksim V. Kuncevicz.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНЕСТЕЗИЯ С ИНТРАТЕКАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ НИЗКИХ ДОЗ БУПИВАКАИНА И МОРФИН-СПИНАЛА В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

КОНОНКОВ В.В.¹, МАРОЧКОВ А.В.²

¹Могилевская больница №1, г. Могилев, Республика Беларусь

²Могилевская областная больница, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 45-51.

COMBINED ANESTHESIA WITH INTRATHECAL ADMINISTRATION OF LOW DOSES OF BUPIVACAINE AND MORPHINE-SPINAL IN ABDOMINAL SURGERY

KANANKOU V.V.¹, MAROCHKOV A.V.²

¹Mogilev Hospital No.1, Mogilev, Republic of Belarus

²Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(3):45-51.

Резюме.

Цель – сравнить эффективность и безопасность комбинированной анестезии с использованием низкодозовой спинальной анестезии с морфином с общей анестезией у пациентов, относящихся ко II, III классу по ASA и подвергающимся лапаротомным операциям на верхнем этаже брюшной полости.

Материал и методы. Было проведено проспективное нерандомизированное исследование. Было изучено и разделено на 2 группы 32 пациента в возрасте 50-88, которым выполнялись операции на органах брюшной полости по плановым показаниям. Первую группу составили пациенты, которым перед общей анестезией вводили 5 мг бупивакаина, 200 мкг морфина интратекально. Выполнено 16 низкодозовых спинальных анестезий с морфином и гипербарическим бупивакаином как компонентами комбинированной анестезии. Вторую – пациенты которым нейроаксиальные методики не применялись.

Результаты. Статистически достоверное ($p < 0,001$) уменьшение количества наркотических анальгетиков в первой группе связано с сенсорным блоком в зоне операции. Достоверно снизилось количество системных опиоидов в послеоперационном периоде ($p < 0,001$), что объясняется длительным обезболивающим эффектом морфина. И в первой, и во второй группе отмечались незначительные колебания средних значений с АД (среднее АД) и ЧСС во все периоды наблюдения. Значимо меньшими данные показатели были в первой группе в момент разреза ($p < 0,01$ и $0,02$), что можно расценить как более эффективную ноцицептивную защиту.

Заключение. Комбинированная анестезия с субарахноидальным введением низких доз бупивакаина и морфина позволяет эффективнее контролировать гемодинамику по сравнению с общей анестезией, снизить количество используемых системных опиоидов и миорелаксантов, уменьшить время между окончанием операции и экстубацией пациентов, с сохранением высокого уровня безопасности. Наша методика показала качественный уровень послеоперационного обезболивания со значительно меньшим использованием системных опиоидов.

Ключевые слова: гипербарический бупивокаин, интратекальный морфин, низкодозовая спинальная анестезия, абдоминальная хирургия, комбинированная анестезия.

Abstract.

Objectives. To compare the effectiveness and safety of combined anesthesia with the use of low dose hyperbaric bupivacain and morphine spinal anesthesia with general anesthesia in patients of ASA grade II and III scheduled for laparatomic operations on the organs of the upper part of the abdominal cavity.

Methods. A nonrandomized prospective trial included 32 patients aged from 50 to 88 years, who were scheduled for operation on the organs of the abdominal cavity. The first group consisted of 16 patients with subarachnoid administration of low dose hyperbaric bupivacain and morphine as the components of combined anesthesia. The second group included

16 patients with general anesthesia.

Results. Statistically significant differences ($p < 0.001$) of the use of the narcotic analgesics due to sensory block in the operation area were revealed. The use of systemic opioids in the postoperative period decreased credibly because of the prolonged analgetic effect of intrathecal morphine. There were minor fluctuations in the mean values of MAP and the heart rate in all periods of observation both in the first and in the second groups. These indicators were significantly lower in the first group at the time of the incision ($p < 0.01$ and 0.02), which can be regarded as a more effective nociceptive protection.

Conclusions. Combined anesthesia with subarachnoid administration of low doses of bupivacain and morphine allows to better control hemodynamics compared to general anesthesia, to decrease the amount of used systemic opioids and muscle relaxants, to reduce the time between the end of surgery and the extubation of patients, while maintaining a high level of safety. Our technique has shown a qualitative level of postoperative analgesia with significantly less use of systemic opioids.

Key words: *hyperbaric bupivacain, intrathecal morphine, low dose spinal anesthesia, abdominal surgery, combined anesthesia.*

Основная задача анестезиологии – обеспечение безопасности и комфорта пациента во время анестезии – заставляет постоянно искать решения все новых вызовов, которые ставит перед нами современная высокотехнологичная медицина. В настоящее время в анестезиологической практике во всем мире все чаще используется низкодозовая СМА (НСМА) как альтернатива общей анестезии либо стандартной СМА (спинномозговая анестезия) [1-6]. Многие авторы подтверждают безопасность данной методики у пациентов с патологией ССС (сердечно сосудистой системы) [1]. Пожилые пациенты, относящиеся ко II, III классу по ASA, являются основным контингентом общехирургических отделений. И в связи с этим разработка эффективной и безопасной методики анестезии для них является важной задачей современной анестезиологии. Гемодинамическая стабильность при эффективном уровне анальгезии является несомненным преимуществом данной методики. для пациентов с сопутствующей патологией [1, 6]. Однако низкая управляемость НСМА, эффект присутствия, недостаточная релаксация пациента, снижающая необходимый комфорт для хирурга, ограничивают применение НСМА в абдоминальной хирургии. Мы предположили, что сочетание НСМА с общей анестезией позволит уменьшить недостатки обеих методик, сохранив их достоинства. В частности, снижение дозы фентанила и промедола, введенных интраоперационно и в послеоперационном периоде, уменьшат количество дозозависимых побочных эффектов последних [7] и позволят ускорить экстубацию и активизацию пациентов. Для проведения НСМА был выбран гипербарический бупивакаин в комбинации с

морфином. Гипербаричный раствор бупивакаина позволял добиться необходимого уровня анестезии путем изменения положения тела пациента, а морфин-спинал обеспечивал послеоперационную анальгезию длительностью до 30 часов (инструкция к применению).

Цель – сравнить эффективность и безопасность комбинированной анестезии с использованием НСМА с морфином в сравнении с общей анестезией, у пациентов, относящихся ко II, III классу по ASA и подвергающихся лапаротомным операциям на верхнем этаже брюшной полости.

Материал и методы

С июня по август 2018 года на базе УЗ «Могилевская больница №1» проведено проспективное нерандомизированное исследование. На проведение исследования получено разрешение комитета по этике за №1 от 1.042018. Мы провели 32 низкодозовые спинальные анестезии с морфином и гипербарическим бупивакаином как компонентами комбинированной анестезии. Были изучены и разделены на 2 группы пациенты в возрасте 50-88 лет (табл. 1), которым выполнялись операции на органах брюшной полости по плановым показаниям (табл. 2).

Критерии включения в исследование: показания к плановому оперативному вмешательству, требующее проведения верхнесрединной лапаротомии; лица обоего пола, относящиеся ко II или III классу ASA; наличие письменного информированного согласия с методом предложенного обезболивания.

Критерии исключения из исследования: наличие абсолютных противопоказаний к прове-

дению спинальной анестезии; отказ пациента от предложенного метода анестезии.

Пациентам выполнялись реконструктивные операции на желчных протоках, поджелудочной железе, печени, герниопластики вентральных грыж (табл. 2). Первую группу составили пациенты, которым перед общей анестезией вводили 5 мг бупивакаина, 200 мкг морфина интратекально. Вторую – пациенты которым нейроаксиальные методики не применялись. Для премедикации использовали Sol. Atropini 0,1%-0,5ml в/в за 5 минут до анестезии. Исходный статус по ASA 2,3 класс; гемодинамику оценивали неинвазивным методом, мониторировали сАД (1/3 разницы сист. АД и диаст. АД+диаст АД), ЧСС, SpO₂, ЭКГ, механику дыхания (экскурсию грудной клетки, дыхательный объем, частоту дыхания, давление на вдохе, соотношение вдоха к выдоху), концентрацию газов на вдохе и выдохе. Параметры мониторировались в течение всей анестезии. Мониторюемые параметры фиксировали: исходно (1 этап), затем после интубации (2 этап), после разреза (3 этап), через 60 мин после операции (4 этап) и во время ушивания п/операционной раны (5 этап). Лактат и гликемию контролировали в конце операции.

Для профилактики инфекции за 30 мин до разреза вводили 2000мг цефазолина. СМА проводили на уровне L2-L3 иглой Quinke 25 или 26 в положении сидя. Интратекально вводили Sol. Bupivacaine heavy 0,5% – 1,0 мл (5 мг) и Sol. Morphine spinal 0,1% – 0,2 ml (200 мкг). Затем пациенту придавалось положение Тренделенбурга на 5 мин., контролировались сенсорный (холодовая проба) и моторный (Bromage) блоки. Индукция в обеих группах включала: фентанил 1 мкг/кг, пропофол 2 мг/кг и 1-2 мг/кг сукцинилхолина. После введения дитилина производилась интубация трахеи и далее проводилась ИВЛ аппаратом МК1-2. Поддерживали анестезию 1%-2% изофлюраном, фентанилом, атракуриомом. Доза гипнотика, анальгетика и миорелаксанта определялась анестезиологом путем комплексного анализа клинических параметров показателей гемодинамики, механики дыхания, рефлексов и периода полувыведения препаратов. Интраоперационную инфузию проводили кристаллоидами со V-5-6 мл/кг/час, в случае возникновения гипотензии назначался болюс кристаллоидов 10-20 мл/кг, при неэффективности титровались вазопрессоры. Гипотензия расценивалась как снижение исходного сАД на 20% и более, соот-

ветственно гипертензия-повышение сАД на 20% и более от исходного. Брадикардия определялась при снижении ЧСС ниже 50 уд. в 1 мин. Вентиляцию проводили с контролем по объему 10 мл/кг и частотой, поддерживающей СО₂ на выдохе 30-35 мм. Анестезию расценивали как недостаточную при увеличении ср АД и ЧСС более 20% в течение более 5 мин. В этом случае пациенту добавляли болюс фентанила 0,5 мкг/кг. Недостаточную релаксацию фиксировали при увеличении давления на вдохе более 20% и купировали введением атракуриума в дозе 0,15 мг/кг.

В послеоперационном периоде всем пациентам назначалась глюкозо-солевая смесь в объеме 3 мл/кг/сутки. Послеоперационное обезболивание включало в/венное введение метамизола по 1000 мг через 8 часов, кетопрофен по 100 мг через 12 часов и промедол по требованию (Боль по ВАШ >4-5 баллов). Всем пациентам назначали нмг (низкомолекулярные гепарины) в качестве тромбопрофилактики и омепразол для снижения секреции желудка. В послеоперационном периоде оценивали уровень боли по ВАШ (визуально аналоговой шкале), ПОТР (послеоперационная тошнота, рвота), головную боль, наличие депрессии дыхания, зуд, наличие аллергических реакций, осиплость голоса, гипер/гипотонию, транзиторное нарушение мочеиспускания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 7.0. Соответствие распределения нормальному определяли по критерию Shapiro-Wilk's test. Данные, полученные интраоперационно, представлены медианой и нижней, и верхней квартилей. Данные ВАШ, количество промедола в послеоперационном периоде и время в ОАиР (отделение анестезиологии реанимации) для наглядности представлены в виде средних показателей значений, среднеквадратичного отклонения. Для сравнения между группами использовали критерий Манна-Уитни. Для сравнения категориальных величин использовали критерий χ^2 .

Результаты

У всех пациентов были проведены успешные хирургические вмешательства. Тяжелых осложнений анестезий не было. Группы пациентов не отличались по возрасту ($p > 0,1$) Это были в основном пожилые пациенты преимущественно женского пола. Индекс массы тела в обеих группах превышал норму и соответствовал ожирению

первой степени, различий не было ($p > 0,1$) Семь человек в первой и восемь во второй группе относились ко второму классу, все остальные к третьему по ASA ($p > 0,05^{**}$) (табл. 1).

Пациенты первой группы на 20 мин ранее доставлялись в операционную для выполнения спинальной анестезии. Ни у одного из пациентов технических сложностей с СМА не отмечено. Сенсорный блок до уровня Th 3-4, моторный максимальный 1 по Бромейдж (блок в области тазобедренного сустава).

Пациенты не отличались по объему и характеру оперативных вмешательств.

Произведенные операции отражены в таблице 2.

Основными причинами, обусловившими класс тяжести, были: АГ-8 первой и 7 во второй группах, ИБС и НЖО. Значимых различий в группах не отмечено (табл. 3).

Среднее АД и ЧСС представлены в таблице 4.

Исходные показатели в обеих группах были на верхней границе нормы и статистически не отличались ($p > 0,1$). Статистически значимые различия АД и ЧСС отмечены лишь на 3 этапе (разрез кожи). Лактат и гликемия в обеих группах были несколько выше нормы и статистически не отличались $p > 0,1$ (табл. 4).

Продолжительность операций статистически не отличалась ($p > 0,1$). Объем в/венной жидкости в ходе операций составил в итоге около 6 мл/кг/час и статистически не отличался в обеих группах ($p > 0,1$).

В первой группе однократно пришлось использовать мезатон, что составило 6,25% от всех пациентов. Во второй этой нужды не было. Определено время между окончанием операции и экстубацией \hat{t} (мин). У двух пациентов 2 группы экстубация на операционном столе не произведена из-за выраженного остаточного нервно-мышечного блока. Эти пациенты были переведены в ОАиР, где были затем экстубированы (табл. 5).

Таблица 1 – Характеристика пациентов

	Гр 1	Гр2	p
Пол, м/ж	7/9	5/11	$>0,05^{**}$
Возраст	64(58;74)	64,5(52;76)	$>0,1^*$
BMI	33,5(32;35)	32,5(32;34)	$>0,1^*$
ASAII/III	7/9	8/8	$>0,05^{**}$

Примечание: * – для анализа количественных данных использовали критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test); ** – для анализа категориальных данных использовали χ^2 по Пирсону (Pearson Chi-square).

Таблица 2 – Характер операций

	Гр 1	Гр2	χ^2	p
Безнатяжительная герниопластика	2	4	0,82	$p > 0,05$
Дистальная резекции поджелудочной железы с сохранением селезенки	1	0	1,03	$p > 0,05$
Локальная резекция головки п.ж. по Фрей	1	2	0,368	$p > 0,05$
Холедохоеюностомия на петле, отключенной по РУ	4	3	0,183	$p > 0,05$
Холецистэктомия. Трансдуоденальная папилосфинктеропластика	8	9	0,125	$p > 0,05$

Таблица 3 – Сопутствующие заболевания

	Гр 1	Гр2	χ^2	p
АГ3 риск 4	8	7	0,125	$p > 0,05$
ИБС	9	8	0,125	$p > 0,05$
СД	3	4	0,183	$p > 0,05$
НЖО	6	8	0,5	$p > 0,05$
Хронический пиелонефрит	1	0	1,03	$p > 0,05$
Гипотиреоз	1	0	1,03	$p > 0,05$
Хронический бронхит	0	1	1,03	$p > 0,05$

Таблица 4 – Характер гемодинамики

с АД (этап операции)	Гр 1	Гр2	p
1	92(85;97)	96(90;106)	>0,1
2	107(95;114)	104(92;118)	>0,1
3	90(82;99)	104(92;117)	0,01
4	87(80;95)	88(82;93)	>0,1
5	84(78;88)	86(82;94)	>0,1
ЧСС (этап операции)			
1	82(62;98)	87(67;95)	>0,1
2	84(77;91)	79(68;90)	>0,1
3	80(74;86)	92(75;99)	0,02
4	82(76;87)	85(73;92)	>0,1
5	79(70;92)	78(72;81)	>0,1
лактат	0,67(0,35;1,22)	0,74(0,52;1,15)	>0,1
гликемия	8,26(5,47;10,91)	7,75(4,34;9,93)	>0,1

Таблица 5 – Этап анестезии

	Гр 1	Гр2	p
Время операции, мин	109 (72;137)	105 (69;135)	>0,1
Инфузия, мл	1050 (707; 1340)	1020 (610;1270)	>0,1
Вазотоники	1		
Фентанил, мг	0,2 (0,15;0,35)	0,35 (0,31;0,41)	0,001
Атракуриум, мг	36,1 (24,2;60,2)	48,5 (39,1;62,2)	0,003
^t, мин	12 (11;20)	21 (15;55)	0,001

Таблица 6 – Послеоперационный этап

	Гр 1	Гр2	p
ВАШ (через 60 мин)	3,2+-1,14	3,3+-1,34	>0,1
ВАШ (через 180 мин)	4,3+-1,55	4,9+-2,21	>0,1
ВАШ (через 24 часа)	4,4+-2,74	4,9+-2,17	>0,1
Промедол, мг	7,2+-7,12	37,5+-7,27	0,001
Часы в ОАиР	22,9+-22,8	23,2+-20,1	>0,1
Выписан через дней	11,9+-6,2	11,3+-7,2	>0,1

Таблица 7 – Осложнения

	Гр 1	Гр2	χ^2	p
Послеоперационная тошнота, рвота	3	2	0,627	p>0,05
Зуд	2	1	0,545	p>0,05
Головная боль	3	0	0,069	p>0,05
Транзиторное нарушение мочеиспускания	2	0	0,145	p>0,05
Гипер/гипотензия	4	6	0,446	p>0,05
Продленная ИВЛ	0	2	0,145	p>0,05
Осиплость голоса	0	1	0,31	p>0,05

В послеоперационном периоде мониторировался уровень боли по ВАШ и производились отметки через 1 час, 3 и через 24 часа. При уровне боли >5 вводился промедол. Фиксировалось время, проведенное в ОАиР, в часах и время пребывания в стационаре – в днях (табл. 6).

Послеоперационные проблемы фиксировались у пациентов обеих групп. Наиболее частой проблемой было повышение давления, которое чаще наблюдалось у пациентов второй группы и лечилось назначением гипотензивных препаратов. Частота ПОТР в обеих группах была иден-

тична, однако методы купирования отличались. Если во второй группе терапия ондансетроном позволила достичь 100% эффекта, то в первой одному пациенту пришлось вводить налоксон для купирования повторяющейся рвоты. Транзиторное нарушение мочеиспускания у пациентов мужского пола в первой группе были излечены временной постановкой мочевого катетера. А низкий мышечный тонус у двух пациентов второй группы привел к необходимости продленной ИВЛ в послеоперационном периоде (табл. 7).

Обсуждение

Невысокий процент вазотоников говорит о незначительном влиянии низкодозовой СМА на гемодинамику пациентов со значительным коморбидным фоном в условиях комбинированной анестезии. Статистически достоверное ($p < 0,001$) уменьшение количества наркотических анальгетиков в первой группе связано с сенсорным блоком в зоне операции. Механизм снижения количества мышечных релаксантов ($p < 0,003$) не совсем ясен и требует дальнейшего изучения. Значительно ($p > 0,1$) меньше было t (мин) в первой группе, по-видимому, это обусловлено меньшим количеством использованных опиоидов и релаксантов. Достоверно снизилось количество системных опиоидов в послеоперационном периоде ($p < 0,001$), что объясняется длительным обезболивающим эффектом морфина. И в первой, и во второй группе отмечались незначительные колебания средних значений САД и ЧСС во все периоды наблюдения. Значимо меньшими данные показатели были в первой группе в момент разреза ($p < 0,01$ и $0,02$), что можно расценить как более эффективную ноцицептивную защиту. Нормальный уровень гликемии и лактата в раннем послеоперационном периоде говорит об удовлетворительной тканевой перфузии, что подтверждает хорошее качество анестезиологического обеспечения пациентов обеих групп. Общий уровень послеоперационного обезболивания в обеих группах не отличался, однако в первой группе понадобилось значительно меньше опиоида ($p < 0,001$). Частота осложнений ни в одной из групп статистически не отличалась и соответствовала таковой у других исследователей [8, 9, 10]. Время, проведенное пациентами в ОАиР и стационаре, существенно не отличалось.

Заключение

1. Комбинированная анестезия с субарахноидальным введением низких доз бупивакаина и морфина позволяет эффективнее контролировать гемодинамику по сравнению с общей анестезией.
2. Снизить количество используемых системных опиоидов и миорелаксантов, уменьшить время между окончанием операции и экстубацией пациентов с сохранением высокого уровня безопасности.
3. Наша методика показала качественный уровень послеоперационного обезболивания со значительно меньшим использованием системных опиоидов.

Литература

1. Watson, B. Spinal anaesthesia a practical guide / B. Watson, J. Allen, I. Smith. – Norwich : Colman Print, 2004. – 17 p.
2. Comparison of low dose spinal anesthesia with general anesthesia in pre-eclamptic parturients undergoing emergency cesarean section / A. G. Sivevski [et al.] // APICare. – 2015 Jan. – Vol. 19, N 1. – P. 37–43.
3. Sinha, R. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia: a study of 3,492 patients / R. Sinha, A. K. Gurwara, S. C. Gupta // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2009 Jun. – Vol. 19, N 3. – P. 323–327.
4. Koju, R. B. Effectiveness of Spinal Anaesthesia versus General Anaesthesia for Open Cholecystectomy / R. B. Koju, Y. Dongol, R. Verma // J. Nepal. Health. Res. Coun. – 2016 May. – Vol. 14, N 33. – P. 93–98.
5. Khan, M. N. Spinal anesthesia versus general anesthesia for open cholecystectomy: comparison of postoperative course / M. N. Khan, M. N. Ashraf, H. D. Khan // Ann. Pak. Inst. Med. Sci. – 2013. – Vol. 9, N 2. – P. 95–98.
6. Laparoscopic cholecystectomy under segmental thoracic spinal anesthesia: a feasibility study / A. A. van Zundert [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2007 May. – Vol. 98, N 5. – P. 682–686.
7. Рациональная фармакоанестезиология : рук. для практикующих врачей / под общ. ред. А. А. Бунятына, В. М. Мизикова. – М. : Литтера, 2006. – 800 с.
8. Low dose spinal anesthesia for open cholecystectomy: a feasibility and safety study / J. Laoutid [et al.] // Int. Surg. J. – 2017. – Vol. 4, N 4. – P. 1417–1421.
9. Thune, A. Prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. A prospective randomized study of metoclopramide and transdermal hyoscine / A. Thune, L. Appelgren, E. Haglind // Eur. J. Sur. – 1995 Apr. – Vol. 161, N 4. – P. 265–268.
10. Al-Shraideh, A. Low Dose Spinal Anaesthesia in Elderly & Critically Ill Patients / A. Al-Shraideh // J. Anesth. Crit. Care. – 2015. – Vol. 3, N 3. – P. 00099.

Поступила 04.04.2019 г.
Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Watson B, Allen J, Smith I. Spinal anaesthesia a practical guid. Norwich: Colman Print; 2004. 17 p.
2. Sivevski AG, Sholjakova MV, Kartalov AB, Kuzmanovska BK, Durnev VM. Comparison of low dose spinal anesthesia with general anesthesia in pre-eclamptic parturients undergoing emergency cesarean sectionю. APICare. 2015 Jan;19(1):37-43.
3. Sinha R, Gurwara AK, Gupta SC. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia: a study of 3,492 patients. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2009 Jun;19(3):323-7. doi: 10.1089/lap.2008.0393
4. Koju RB, Dongol Y, Verma R. Effectiveness of Spinal Anaesthesia versus General Anaesthesia for Open Cholecystectomy. J Nepal Health Res Counc. 2016 May;14(33):93-98.
5. Khan MN, Ashraf MN, Khan HD. Spinal anesthesia versus general anesthesia for open cholecystectomy: comparison of postoperative course. Ann Pak Inst Med Sci. 2013;9(2):95-8.
6. van Zundert AA, Stultiens G, Jakimowicz JJ, Peek D, van der Ham WG, Korsten HH, et al. Laparoscopic cholecystectomy under segmental thoracic spinal anesthesia: a feasibility study. Br J Anaesth. 2007 May;98(5):682-6. doi: 10.1093/bja/aem058
7. Bunyatyan AA, Mizikov VM, red. Rational pharmacoaesthesiology: ruk dlia praktikuiushchikh vrachei. Moskva, RF: Littera; 2006. 800 p. (In Russ.)
8. Laoutid J, Jbili N, Kechna H, Hachimi MA. Low dose spinal anesthesia for open cholecystectomy: a feasibility and safety study. Int Surg J. 2017;4(4):1417-21. doi: 10.18203/2349-2902.isj20171153
9. Thune A, Appelgren L, Haglind E. Prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. A prospective randomized study of metoclopramide and transdermal hyoscine. Eur J Surg. 1995 Apr;161(4):265-8.
10. Al-Shraideh A. Low Dose Spinal Anaesthesia in Elderly & Critically Ill Patients. J Anesth Crit Care. 2015;3(3):00099. doi: 10.15406/jaccoa.2015.03.00099

Submitted 04.04.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Кононков В.В. – заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Могилевская больница №1,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0000-658X>;

Марочков А.В. – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог, Могилевская областная больница,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Information about authors:

Kanankou V.V. – head of the anesthesiology & resuscitation department, Mogilev Hospital No.1,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0000-658X>;

Marochkov A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator, Mogilev Regional Hospital,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 212018, г. Могилев, ул. Ак. Павлова, д. 2, Могилевская больница №1, отделение анестезиологии и реанимации. E-mail: Valeryrao@mail.ru – Кононков Валерий Васильевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 212018, Mogilev, 2 Academician Pavlov str., Mogilev Hospital No.1, the anesthesiology & resuscitation department. E-mail: Valeryrao@mail.ru – Valery V. Kanankou.

ИНТЕГРАТИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТОЯНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

ТОЧИЛО С.А.¹, ЛИПНИЦКИЙ А.Л.¹, МАРОЧКОВ А.В.¹, АНТИПЕНКО А.А.², БОРИСОВ О.Л.², ЛИВИНСКАЯ В.А.³

¹Могилевская областная больница, г. Могилев, Республика Беларусь

²Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова, г. Могилев, Республика Беларусь

³Белорусско-Российский университет, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 52-60.

INTEGRATIVE INDICATOR OF THE STATE OF HEPATIC ARTERIAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CRITICAL CONDITIONS

TACHYLA S.A.¹, LIPNITSKI A.L.¹, MAROCHKOV A.V.¹, ANTIPENKO A.A.², BORISOV O.L.², LIVINSKAYA V.A.³

¹Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

²Mogilev State University named after A.A. Kuleshov, Mogilev, Republic of Belarus

³Belarusian-Russian University, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(3):52-60.

Резюме.

Цель исследования – разработать и внедрить в клиническую практику интегративный показатель состояния артериального печеночного кровотока на основе метода тетраполярной реогепаграфии (РГГ) у пациентов с механической желтухой, циррозом печени и синдромом полиорганной дисфункции (СПОД) с учетом оценки их лабораторных показателей.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включено 106 пациентов отделения анестезиологии и реанимации, из них 61 мужчина и 45 женщин, возраст 61 (51-69) год, масса тела 80 (70-92) кг, рост 170 (168-176) см. Были выделены четыре группы: 1-я (контрольная) – пациенты с диагнозом «перелом верхней или нижней конечности, соматически практически здоровые» (n=34); 2-я – пациенты с диагнозом «механическая желтуха» (n=16); 3-я – пациенты с диагнозом «цирроз печени» (n=23); 4-я – пациенты со СПОД (n=33). Анализировали результаты РГГ и лабораторные показатели.

Результаты. Нами разработан интегративный показатель состояния артериального печеночного кровотока, который заключается в определении площади под артериальной частью РГГ-кривой по формуле Стюарта. У пациентов 1-й группы площадь под РГГ-кривой составила 45,0 (38,9-50,9) мОм*с. У пациентов 2-й группы отсутствовали нарушения артериального печеночного кровотока (площадь под РГГ-кривой 44,0 (40,4-48,6) мОм*с), несмотря на наличие признаков гипербилирубинемии и цитолиза. У пациентов 3-й и 4-й группы площадь под РГГ-кривой была значительно снижена и составила 11,2 (7,3-20,0) мОм*с и 13,1 (8,4-30,1) мОм*с, соответственно. Это сопровождалось лабораторными признаками нарушения синтетической функции печени.

Заключение. Интегративный показатель артериального печеночного кровотока является объективным параметром РГГ, который может использоваться в клинической практике для экспресс-диагностики состояния печеночного кровотока у постели пациента.

Ключевые слова: механическая желтуха, цирроз печени, синдром полиорганной дисфункции, печеночный кровоток, экспресс-диагностика, реогепаграфия.

Abstract.

Objectives. To develop and introduce into clinical practice an integrative index of hepatic arterial blood flow based on the tetrapolar rheohepatography (RHG) method in patients with obstructive jaundice, liver cirrhosis and multiple organ

dysfunction syndrome (MODS) taking into account the assessment of their laboratory parameters.

Material and methods. 106 patients of the department of anesthesiology and resuscitation were included in a prospective cohort study (61 men and 45 women, mean age 61 (51-69) years, weight 80 (70-92) kg, height 170 (168-176) cm. All patients were divided into four groups: the 1st (control) – patients with fractures of the upper or lower extremities, somatically practically healthy (n=34); the 2nd – patients with obstructive jaundice (n=16); the 3rd – patients with cirrhosis of the liver (n=23); the 4th – patients with MODS (n=33). The results of the RHG and laboratory parameters were analyzed.

Results. We have developed an integrative indicator of the state of the hepatic arterial blood flow, which consists in determining the area under the arterial part of the RHG curve using the Stewart formula. In patients of the 1st group, the area under the RHG curve was 45.0 (38.9-50.9) mΩ * s. Patients of the 2nd group had no disturbances of the arterial hepatic blood flow (the area under the RHG curve was 44.0 (40.4-48.6) mΩ * s), despite the presence of hyperbilirubinemia and cytotoxic signs. In patients of the 3rd and the 4th groups, the area under the RHG curve was significantly reduced and amounted to 11.2 (7.3–20.0) mΩ * s and 13.1 (8.4-30.1) mΩ * s, respectively. This was accompanied by laboratory signs of the impaired synthetic liver function.

Conclusions. The integrative index of hepatic arterial blood flow is an objective parameter of the RHG, which can be used in clinical practice for the rapid diagnosis of the state of hepatic blood flow at the patient's bedside.

Key words: obstructive jaundice, cirrhosis of the liver, multiple organ dysfunction syndrome, hepatic blood flow, rapid diagnosis, rheohepatography.

Одним из методов диагностики нарушений кровоснабжения в печени является тетраполярная реогепаатография (РГГ). В клинической практике этот метод применяется с середины XX в [1-3]. При помощи реогепаатографии можно оценить функциональное состояние сосудистого бассейна печени, тонус артерий, кровенаполнение артериального русла, выявить застойные явления в венозной портальной системе [4, 5]. Несмотря на многолетние исследования различных аспектов патологии гепатобилиарной системы, многие вопросы, касающиеся ее ранней диагностики, остаются окончательно не решенными. В современных литературных источниках встречаются данные по РГГ-диагностике при острых и хронических гепатитах, циррозе печени, механической желтухе и др. [6-8]. Нами установлены РГГ-признаки нарушений печеночного кровотока, которые характерны для синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) [9]. Однако при этом требуется определение большого количества параметров реогепаатограммы, характеризующих печеночный кровоток. Отсутствует интегративный показатель состояния печеночного кровотока. При этом следует отметить, что печеночный кровоток неоднороден и содержит артериальную, венозную кавальную и венозную портальную составляющие [10]. На практике врачам отделения интенсивной терапии при лечении пациентов с механической желтухой, циррозом печени и СПОД наиболее важна оценка артериального печеночного кровотока, поскольку это обеспечивает ранний прогноз развития некроза гепатоцитов и печеночной дисфункции.

Цель исследования – разработать и внедрить в клиническую практику интегративный показатель состояния артериального печеночного кровотока на основе метода тетраполярной РГГ у пациентов с механической желтухой, циррозом печени и СПОД с учетом оценки их лабораторных показателей.

Материал и методы

В проспективном когортном исследовании приняло участие 106 пациентов, которые проходили лечение в УЗ «Могилевская областная больница» с декабря 2015 г. по ноябрь 2018 г. Исследование одобрено комитетом по этике УЗ «Могилевская областная больница». При поступлении в отделение анестезиологии и реанимации взято письменное информированное согласие от каждого из пациентов.

Нами использовались следующие критерии включения: 1) наличие у пациентов переломов конечностей, или механической желтухи, или цирроза печени, или абдоминальной хирургической патологии с признаками СПОД; 2) взрослые пациенты (>18 лет). Критерии исключения: 1) хронические заболевания органов кровообращения, дыхания или выделения в стадии декомпенсации; 2) онкологические или гематологические заболевания; 3) вирусные гепатиты В и С.

В зависимости от проявления основной патологии пациенты были разделены на четыре группы. Первая или контрольная группа (n=34), –пациенты отделения травматологии с перелома-

ми верхних или нижних конечностей и физическим статусом, соответствующим I-II классам по шкале ASA, вторая группа (n=16) – пациенты в первые сутки после оперативного вмешательства по поводу механической желтухи, третья группа (n=23) – пациенты с циррозом печени класса C по Чайлд-Пью, четвертая группа (n=33) – пациенты с абдоминальной хирургической патологией и наличием в послеоперационном периоде дисфункции двух или более систем органов. Наличие СПОД у пациентов 4-й группы устанавливали на основании критериев согласительной конференции SCCM/ACCP 2016 г.

Для записи реогепаграммы использовали реографический комплекс Рео-Спектр (Нейрософт, Российская Федерация). Ее регистрацию производили в положении пациента лежа на спине, на вдохе. Наложение электродов выполняли по методике А.С. Логинова и Ю.Т. Пушкаря: активный электрод располагали спереди над реберной дугой по правой срединно-ключичной линии, пассивный – устанавливали сзади на область печеночной тупости под нижней границей правого легкого, между окологривной и задней подмышечной линиями [2]. Однако, в отличие от классической методики, нами использовались тетраполярные электроды. Они обеспечивают более устойчивую запись РГГ-кривой и более точные результаты ее количественного анализа [3]. Контроль качества подключения электродов производили путем измерения базового сопротивления тела. При этом для лучшего контакта электродов применяли медицинский гель. Во время регистрации РГГ вначале включали режим мониторинга и, убедившись в отсутствии на кривой помех и артефактов, включали режим записи.

Далее с помощью программного обеспечения «Реоспектр» (Нейрософт, Российская Федерация) определяли количественные характеристики РГГ-кривой: время распространения пульсовой волны от сердца (Qx); время быстрого кровенаполнения (α_1); время медленного кровенаполнения (α_2); время восходящей части волны ($\alpha = \alpha_1 + \alpha_2$); время общей систолы (Тсист.), длительность катакроды (Ткат. = Ткардио. – Тсист.); реографический индекс (РИ) – частное амплитуды артериальной части волны (Аарт.) и стандартного калибровочного импульса; диастолический индекс (ДИА) – частное амплитуды дикроды и Аарт., представленное в процентах; максимальную скорость быстрого наполнения (Vмакс.) – частное амплитуды систолического максимум

реограммы (Асист.) и α_1 ; среднюю скорость медленного наполнения (Vср.) – частное (Аарт.-Асист.) и α_2 .

Схема РГГ-кривой представлена на рис. 1. Кривая имеет характерную форму: содержит анакроду, катакроду и дикроду [11]. Нами предложено с целью интегративной оценки артериального печеночного кровотока производить измерение площади под артериальной частью РГГ-кривой (заштрихованная площадь на рисунке 1).

Для расчета площади под кривой нами применялся метод Симпсона. Это один из методов численного интегрирования, который заключается в аппроксимации графика функции на отрезке параболой. Положение параболы можно определить с использованием измеряемых параметров координат (рис. 1): A_0 (0, 0), Асист. (α_1 , амплитуда Асист.), вершина параболы Аарт. (α , амплитуда Аарт.) и точка Авен. (Тсист., амплитуда Авен.), значение ординаты которой неизвестно,

$$\text{где Асист.} = V_{\text{макс.}} \cdot \alpha_1,$$

$$\text{Аарт.} = \text{РИ} \cdot 0,1.$$

Для определения неизвестного значения амплитуды Авен. предлагается получить коэффициенты квадратической функции, проходящей через начало координат вида: $y = ax^2 + bx$, являющихся решением системы уравнений:

$$\begin{cases} A_{\text{вен.}} = a \cdot \alpha_1^2 + b \cdot \alpha_1; \\ \alpha_1 + \alpha_2 = -\frac{b}{a}. \end{cases}$$

Неизвестная ордината точки Авен. может быть получена путем построения графика указанной квадратической функции. В дальнейшем площадь под артериальной частью РГГ-кривой рассчитывается по формуле Симпсона:

$$\int_a^b f(x) dx = \frac{h}{3} \left(f(a) + f(b) + 4 \sum_{i=1}^n f(x_{2i-1}) + 2 \sum_{i=1}^n f(x_{2i}) \right),$$

где:

$$h = \frac{b-a}{2n}, \quad x_0 = a, \quad x_i = x_{i-1} + h, \quad i = 1, 2, \dots, 2n.$$

Формула эта достаточно сложная, в связи с этим в среде VBA Exel (Microsoft, США) нами разработана компьютерная программа (макрос), которая на базе электронных таблиц Exel рассчитывает площадь под кривой. При этом нормальные ее значения составляют от 43,2 мОм*с до 49,0 мОм*с.

Дополнительно у пациентов контролировали лабораторные критерии общего анализа крови (ОАК): число эритроцитов, лейкоцитов, тромбо-

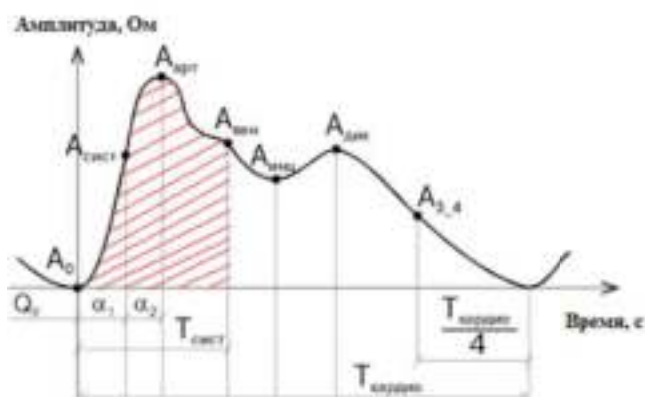


Рисунок 1 – Схема РГГ-кривой (из [11] с изменениями): Qx – время распространения пульсовой волны от сердца, A0 – исходная точка РГГ-волны в начале координат, α_1 – время быстрого кровенаполнения, α_2 – время медленного кровенаполнения, α – время восходящей части волны, Tсист. – время общей систолы, Tкардио. – время всего кардиоцикла, Aсист. – амплитуда систолического максимума реограммы, Aарт. – амплитуда артериальной части волны, Aвен. – амплитуда максимального систолического значения венозной компоненты, Aинц. – амплитуда РГГ-волны на уровне инцизуры, Aдик. – амплитуда дикроты, AЗ_4 – амплитуда РГГ-волны на последней четверти сердечного цикла, когда время равно Tкардио/4.

цитов, гемоглобин, гематокрит; биохимического анализа крови (БАК): общий белок, альбумин, билирубин, мочеви́на, креатинин, холестерин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаргатаминотрансфераза (АСТ); коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген. Забор крови для выполнения данных ана-

лизов производили с 8.00 до 9.00, натощак. При этом для ОАК использовали капиллярную кровь, а для БАК и коагулограммы – венозную. При выполнении ОАК применяли анализатор XP-300 (Sysmex Corporation, Япония), БАК–анализатор AU 680 (Beckman Coulter, США), коагулограммы – автоматический коагулометр ACL 10000 (Diamond Diagnostics, США). Пациентам производилась оценка тяжести состояния и исхода заболевания по клинико-лабораторным шкалам Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) и Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (Apache III).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ MsExcel и Statistica 7.0 (Statsoft, США). Производилась оценка нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилкса. Для количественных переменных данные представлены в виде медианы и квартилей, для качественных – в виде процентных соотношений. Для сравнения показателей между группами применяли Mann-Whitney test с использованием поправки Bonferonni. Уровень статистической значимости принимали как $p < 0,05$. При оценке степени взаимосвязи применяли коэффициент корреляции Spearman R.

Результаты

Участвующие в исследовании пациенты каждой группы не различались по полу, возрасту, массе тела и росту (табл. 1). Во всех экспериментальных группах установлено значимое ($p < 0,05$) повышение количества баллов по прогностическим шкалам Apache III и SOFA по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах (Ме [25%-75%])

Параметры	1-я группа (контрольная), n=34	2-я группа (механическая желтуха), n=16	3-я группа (цирроз печени), n=23	4-я группа (полиорганная дисфункция), n=33
Пол, муж (n (%))	15 (55,9)	9 (56,3)	15 (65,2)	22 (66,7)
жен (n (%))	19 (44,1)	7 (43,7)	8 (34,8)	11 (33,3)
Возраст, лет	61 (53-69)	63 (47-73,5)	60,5 (52-62)	62 (54-74)
Масса тела, кг	80 (66-92,5)	80 (72-90)	86 (78-94)	79,5 (69-88)
Рост, см	170 (166-176)	171 (164-177)	170 (168-178)	170 (169-175)
Шкала Apache III, баллов	11,0 (5,0-17,0)	33,2 (17,2-42,2)*	37,0 (33,6-42)*	52,5 (35,1-66,8)*
Шкала SOFA, баллов	1 (0-2)	6 (5-8)*	6 (5-8)*	7 (3-8)*

Примечание: * – статистически значимые отличия в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

У пациентов 2-й группы имелась следующая хирургическая патология: хронический калькулезный холецистит и холедохолитиаз – 7, острый калькулезный холецистит и холедохолитиаз – 6, посхолецистэктомический синдром и холедохолитиаз – 3. Им выполнялись лапаротомии и холедохолитотомии, а в дальнейшем дренирование холедоха либо холецистодуоденоанастомоз.

Хирургическая патология, отмеченная у пациентов 4-й группы: острый панкреатит – 9, хронический панкреатит – 9, перитонит – 4, холангит – 4, мезотромбоз – 3, кровотечение из язвы желудка/ двенадцатиперстной кишки – 2, прободная язва желудка – 1, острая кишечная непроходимость – 1. Пациентам выполнялись лапаротомии – 18, лапароскопические операции – 9, чрезкожное дренирование под УЗ-контролем – 6, также в 3 случаях проводились релапаротомии. У пациентов 4-й группы зафиксированы различные дисфункции: сердечно-сосудистая – 16, дыхательная – 17, церебральная – 12, почечная – 12, печеночная – 8, энтеральная – 33, панкреатическая – 9, коагуляционная – 4, гематологическая – 15.

Произведен сравнительный анализ показателей РГГ в исследуемых группах (табл. 2). Полученные результаты сопоставимы с получен-

ными ранее данными других авторов [6-8]. Так, у пациентов 2-й группы установлено только статистически значимое ($p=0,016$) снижение α до 0,19 (0,17-0,2) с против 0,21 (0,18-0,22) с в 1-й группе. У пациентов 3-й группы с циррозом печени были зарегистрированы уплощенные деформированные РГГ-кривые. Отмечено увеличение времени Qx и α_2 ($p<0,001$), снижение времени $T_{кат}$. ($p=0,017$), показателей амплитуды PI и $ДИА$ ($p<0,001$), а также индексов $V_{макс}$. ($p<0,001$) и $V_{ср}$. ($p=0,008$). У пациентов 4-й группы с наличием СПОД регистрировали укорочение времени α ($p<0,001$) за счет α_1 и α_2 , $T_{сист}$. ($p<0,001$) и $T_{кат}$. ($p=0,001$). Из показателей амплитуды отмечено снижение PI ($p<0,001$), при этом $ДИА$ не изменялся. Также в 4-й группе отмечено значимое снижение скорости $V_{макс}$. ($p<0,001$) при неизменной $V_{ср}$.

Что касается разработанного нами интегративного показателя артериального печеночного кровотока, установлено, что площадь под кривой в 1-й группе составила 45,0 (38,9-50,9) мОм*с. Данный показатель не различался во 2-й группе 44,0 (40,4-48,6) мОм*с, но был значимо снижен в 3-й группе 11,2 (7,3-20,0) мОм*с и в 4-й группе 13,1 (8,4-30,1) мОм*с ($p<0,0001$). Отсутствие нарушений артериального печеночного кровотока у пациентов 2-й группы, на наш взгляд, обусловле-

Таблица 2 – Основные показатели РГГ у пациентов в исследуемых группах (Ме [25%-75%])

Показатель	1-я группа, n=34	2-я группа, n=16	3-я группа, n=23	4-я группа, n=33
Qx , с	0,15 (0,12-0,16)	0,13 (0,1-0,13)	0,18 (0,15-0,25)*	0,15 (0,13-0,18)
α_1 , с	0,08 (0,07-0,09)	0,07 (0,06-0,09)	0,08 (0,07-0,1)	0,06 (0,04-0,08)*
α_2 , с	0,13 (0,11-0,14)	0,11 (0,1-0,12)	0,15 (0,13-0,18)*	0,09 (0,06-0,12)*
α , с	0,21 (0,18-0,22)	0,19 (0,17-0,2)*	0,23 (0,21-0,25)*	0,15 (0,12-0,17)*
$T_{сист}$, с	0,47 (0,43-0,49)	0,47 (0,45-0,48)	0,45 (0,35-0,49)	0,36 (0,28-0,46)*
$T_{кат}$, с	0,72 (0,68-0,75)	0,68 (0,56-0,75)	0,63 (0,46-0,79)*	0,49 (0,43-0,74)*
PI , у.е.	1,14 (0,99-1,27)	1,23 (1,14-1,37)	0,33 (0,2-0,6)*	0,44 (0,23-0,93)*
$ДИА$, %	74,6 (71,3-83,3)	77,3 (73,0-82,0)	39,1 (19,7-70,0)*	72,5 (70,3-81,1)
$V_{макс}$, Ом/с	1,09 (1,01-1,16)	1,06 (1,03-1,11)	0,27 (0,15-0,54)*	0,54 (0,31-0,9)*
$V_{ср}$, Ом/с	0,25 (0,22-0,29)	0,26 (0,25-0,3)	0,14 (0,08-0,29)*	0,25 (0,21-0,29)

Примечание: * – статистически значимые отличия в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

но устранением причины механической желтухи, поскольку данные пациенты поступали в ОАР после проведенного оперативного вмешательства. Установлена положительная корреляционная зависимость между разработанным нами показателем площади под кривой и такими показателями РГГ, как амплитуда РИ (коэффициент Спирмена $R=0,79-0,95$ в разных группах, $p<0,05$), время α (коэффициент Спирмена $R=0,23-0,47$, $p<0,05$) и индекс $V_{ср}$. (коэффициент Спирмена $R=0,35-0,46$, $p<0,05$).

Проанализированы результаты лабораторного контроля у пациентов в исследуемых группах. У пациентов 1-й группы все показатели находились в пределах нормы. Во 2-й группе отмечался повышенный уровень общего билирубина – 45,7 (20-90,4) ммоль/л, АЛТ – 84,1 (37,5-203,3) Ед/л и АСТ – 94,6 (43-199) Ед/л ($p<0,001$). У представителей 3-й группы выявлены тромбоцитопения 71,0 (55,0-101,0)* 10^9 /л, синдром цитолиза АЛТ 41,2 (24,1-58,1) Ед/л и АСТ 92,2 (47,5-145,6) Ед/л, увеличение билирубина до 98,5 (44,8-161,6) мкмоль/л, снижение общего белка, альбумина и холестерина, признаки гипокоагуляции: увеличение АЧТВ до 45,0 (35,1-53,3) с, ПВ до 25,0 (21,0-28,0) с, снижение фибриногена ($p<0,001$). В 4-й группе не установлено выраженного повышения билирубина 17,6 (11,0-58,3) мкмоль/л ($p=0,1$) и цитолиза: было повышено только АСТ 42,5 (28,6-68,9) Ед/л ($p=0,02$). У всех пациентов в экспериментальных группах зафиксировано снижение общего белка (рис. 2) и холестерина (рис. 3), уровень альбумина был снижен в 3-й и 4-й группах (рис. 4). Фибриноген был по-

вышен во 2-й и 4-й группах, в то время как в 3-й группе его содержание было снижено (рис. 5).

Обсуждение

Согласно литературным данным, существуют различные способы диагностики состояния печеночного кровотока. Такие методы обследования как компьютерная и магнитно-резонансная томография, радиоизотопная сцинтиграфия позволяют выявить морфологические изменения печени и портальной системы кровообращения (например, наличие опухоли, цирроза печени, сосудистых аневризм) [12, 13]. Селективная ангиография сосудов портальной системы (целиакография, мезентерикография, спленопортография) позволяет получить представление о проходимости, разветвлении сосудов системы воротной вены и печени, калибре сосудов, наличии или отсутствии рефлюкса контрастного вещества в брыжеечные вены или вены желудка, наличии или отсутствии анастомозов между венами селезенки и диафрагмы [14]. Однако все перечисленные методы обследования позволяют лишь косвенно судить о состоянии печеночного кровотока. Кроме того, данные методы дорогостоящие и не могут применяться у пациентов рутинно.

Основными методами диагностики состояния печеночного кровотока являются ультразвуковые, среди которых наибольшую роль играет ультразвуковая доплерография сосудов печени (УЗДГ) [10, 13, 15]. УЗДГ позволяет оценить состояние сосудов печени (их целостность, изви-

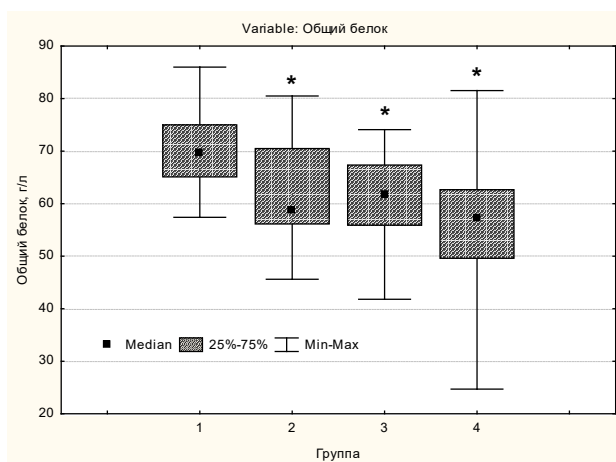


Рисунок 2 – Уровень общего белка у пациентов в исследуемых группах. Примечание для рисунков 2-5: * – $p<0,05$ при сравнении с 1-й группой.

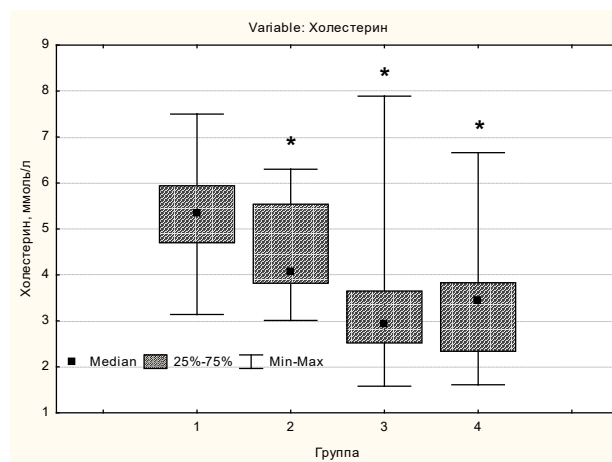


Рисунок 3 – Уровень холестерина у пациентов в исследуемых группах.

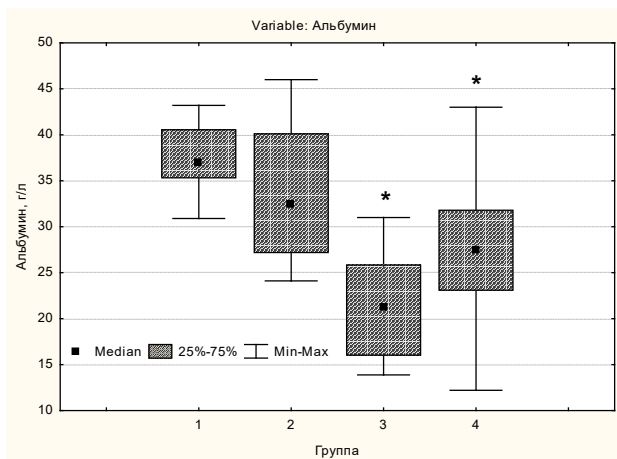


Рисунок 4 – Уровень альбумина у пациентов в исследуемых группах.

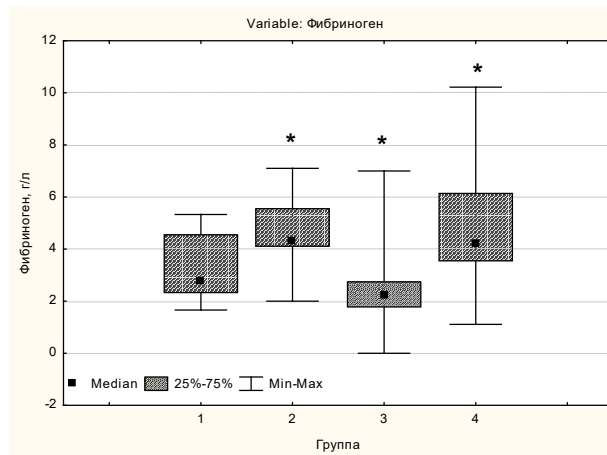


Рисунок 5 – Уровень фибриногена у пациентов в исследуемых группах.

лиственность, толщину стенок и диаметр просветов), а также определить максимальную и минимальную скорость печеночного кровотока [10, 13, 15]. Однако характер количественных и качественных изменений гемодинамики печени, определяемых по указанной методике, не является специфичным для поражения печени и должен рассматриваться вместе с другими клинико-биохимическими и инструментальными методами [10, 13]. УЗДГ хорошо определяет скорость кровотока, но лишь косвенно дает возможность судить об объеме кровотока и не позволяет оценивать отдельно артериальный печеночный кровоток.

Метод РГГ заключается в регистрации изменений электрического сопротивления печени с помощью специальной приставки к электрокардиографу [1-3, 11]. РГГ редко используется в клинической практике, поскольку множество регистрируемых параметров РГГ-кривой требуют их расшифровки. Однако, на наш взгляд, РГГ забыт незаслуженно. Разработанный нами интегративный показатель артериального печеночного кровотока позволяет упростить диагностику. Метод РГГ не требует наличия сложного дорогостоящего оборудования, может быть освоен врачами и средним медперсоналом без привлечения специалистов функциональной диагностики. Преимуществами РГГ являются безвредность исследования, неинвазивность, возможность применения у постели пациента, возможность контроля в динамике состояния печеночного кровотока.

Заключение

1. Интегративный показатель артериально-

го печеночного кровотока является объективным параметром РГГ, который может использоваться в клинической практике для экспресс-диагностики состояния печеночного кровотока у постели пациента.

2. У пациентов 1-й и 2-й группы площадь под артериальной частью РГГ-кривой находилась в пределах нормы и составила 45,0 (38,9-50,9) мОм*с и 44,0 (40,4-48,6) мОм*с соответственно. У пациентов 3-й и 4-й группы площадь под артериальной частью РГГ-кривой была значительно снижена и составила 11,2 (7,3-20,0) мОм*с и 13,1 (8,4-30,1) мОм*с соответственно.

3. У пациентов 2-й группы отсутствовали нарушения артериального печеночного кровотока, несмотря на наличие признаков гипербилирубинемии и цитолиза. У пациентов 3-й и 4-й группы присутствовали выраженные нарушения артериального печеночного кровотока, что сопровождалось лабораторными признаками нарушения синтетической функции печени.

Литература

1. История развития метода реографии в XX-XXI веках / А. А. Гаранин [и др.] // Урал. мед. журн. – 2016. – № 6. – С. 87–94.
2. Логинов, А. С. Реограмма печени в норме и патологии / А. С. Логинов, Ю. Т. Пушкарь // Терапевт. арх. – 1962. – № 3. – С. 81–87.
3. Геллер, Л. И. Тетраполярная реогепаатография / Л. И. Геллер // Совет. медицина. – 1987. – № 10. – С. 74–75.
4. Исследование органной гемодинамики у больных очаговыми заболеваниями печени методами дуплексного сканирования и тетраполярной реогепаатографии / Л. П. Котельникова [и др.] // Современ. технологии в медицине. – 2012. – № 4. – С. 59–63.

5. Роль полигепатографии в оценке фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени / С. Ю. Ермолов [и др.] // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 24–30.
6. Степанова, Н. С. Особенности портального кровотока у больных хроническим гепатитом / Н. С. Степанова, О. В. Титова // Вестн. Смолен. мед. акад. – 2004. – № 1. – С. 83–86.
7. Оценка регуляции сосудистого тонуса у больных билиарнозависимым панкреатитом / А. И. Ершова [и др.] // Перм. мед. журн. – 2013. – Т. 30, № 5. – С. 67–71.
8. Портальная гемодинамика и морфологические изменения печени у больных циррозом / В. А. Сипливый [и др.] // Клініч. хірургія. – 2012. – № 3. – С. 9–12.
9. Сравнительный анализ клинко-лабораторных показателей и реогепограммы у пациентов с механической желтухой, циррозом печени и синдромом полиорганной дисфункции / С. А. Точило [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3. – С. 49–53.
10. Берестень, Н. Ф. Состояние артериального кровообращения печени при сердечной недостаточности и портальной гипертензии / Н. Ф. Берестень, О. Н. Нельга // SonoAce Int. – 2001. – № 8. – С. 38–42.
11. Комплекс реографический «РеоСпектр» [Электронный ресурс] : метод. указания / ООО «Нейрософт». – Иваново, 2010. – Режим доступа: https://mcs.kz/images/Методические_указания_РеоСпектр.pdf. – Дата доступа: 07.06.2019.
12. Линденбратен, Л. Д. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии) : учеб. для студентов мед. вузов / Л. Д. Линденбратен, И. П. Королук. – М. : Медицина, 2000. – 672 с.
13. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) заболеваний печени : руководство / Г. Е. Труфанов, В. В. Рязанов, В. А. Фокин ; под ред. Г. Е. Труфанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 264 с.
14. Ангиография и рентгенэндоваскулярная хирургия торакоабдоминальных кровотечений : учебник / Ю. В. Авдосьев [и др.]. – Харьков : ХНУ им. В. Н. Каразина, 2015. – 503 с.
15. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS / M. Claudon [et al.] // Ultrasound Med. Biol. – 2013 Feb. – Vol. 39, N 2. – P. 187–210.

Поступила 14.01.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Garanin AA, Ryabov AE, D'yachkov VA, Yamshchikova EN, Koval'skaya AN, Zueva IS, i dr. History of the development of the rheography method in the XX-XXI centuries. Ural Med Zhurn. 2016;(6):87-94. (In Russ.)
2. Loginov AS, Pushkar' YuT. Liver rheogram's normal and pathological. Terapevt Arkh. 1962;(3):81-7. (In Russ.)
3. Geller LI. Tetrapolar rheopathography. Sovet Meditsina. 1987;(10):74-5. (In Russ.)
4. Kotelnikova LP, Budyanskaya IM, Kitaeva IE, Popov AV. The study of organ hemodynamics in patients with focal diseases of the liver methods duplex scanning and tetrapolar of reohepatografiya. Sovremen Tekhnologii Meditsine. 2012;(4):59-63. (In Russ.)
5. Ermolov SIu, Dobkes AL, Ermolova TV, Radchenko VG, Shabrov AV, Manasian AG, i dr. Rol' poligepatografii v otsenke fibroza pecheni u bol'nykh khronicheskimi zabolevaniiami pecheni. Vestn Severo-Zapad Gos Med Unta im II Mechnikova. 2012;4(4):24-30. (In Russ.)
6. Stepanova NS, Titova OV. Features of portal blood flow in patients with chronic hepatitis. Vestn Smolen Med Akad. 2004;(1):83-6. (In Russ.)
7. Ershova AI, Popov AV, Podtaev SYu, Mizeva IA, Ganeeva ER, Gulyaeva IL. Evaluation of vascular tone regulation in patients with biliary pancreatitis. Perm Med Zhurn. 2013;30(5):67-71. (In Russ.)
8. Siplivyy VA, Petyunin AG, Markovskiy VD, Evtushenko DV, Moroz EL. Portal hemodynamics and liver morphological changes in cirrhosis patients. Klinich Khirurgiia. 2012;(3):9-12. (In Russ.)
9. Tochilo SA, Marochkov AV, Antipenko AA, Borisov OL, Nikiforova TYu. Comparative analysis of clinical and laboratory parameters and rheohepatogram in patients with mechanical jaundice, cirrhosis of the liver and multiple organ dysfunction syndrome. Problemy Zdorov'ia Ekologii. 2017;(3):49-53. (In Russ.)
10. Beresten' NF, Nel'ga ON. State of arterial circulation of the liver in heart failure and portal hypertension. SonoAce Int. 2001;(8):38-42. (In Russ.)
11. ООО Neirosoft. The rheographic complex «REO-Spectrum» [Elektronnyi resurs]: metod ukazaniia. Ivanovo; 2010. Rezhim dostupa: https://mcs.kz/images/Metodicheskie_ukazaniia_ReoSpektr.pdf. Data dostupa: 07.06.2019. (In Russ.)
12. Lindenbraten LD, Korolyuk IP. Medical radiology (basics of radiology and radiotherapy): ucheb dlia studentov med vuzov. Moskva, RF: Meditsina; 2000. 672 p. (In Russ.)
13. Trufanov GE, Ryazanov VV, Fokin VA; Trufanov GE, red. Radiation diagnostics (MRI, CT, ultrasound, SPECT and PET) of liver diseases: rukovodstvo. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2008. 264 p. (In Russ.)
14. Avdos'yev YuV, Boyko VV, Belozero IV, Kudrevich AN, Andreev GI. Angiografiia i rentgenendovaskuliarnaia khirurgiia torakoabdominal'nykh krovotechenii: uchebnik. Khar'kov, Ukraina: KhNU im VN Karazina; 2015. 503 p. (In Russ.)
15. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. Ultrasound Med Biol. 2013 Feb;39(2):187-210. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002

Submitted 14.01.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Точило С.А. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилевская областная больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1659-5902>;

Липницкий А.Л. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением по забору органов и тканей для трансплантации, Могилевская областная больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

Марочков Алексей Викторович – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог, Могилевская областная больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

Антипенко А.А. – к.б.н., доцент кафедры спортивных и медико-биологических дисциплин, Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова;

Борисов О.Л. – к.б.н., доцент, заведующий кафедрой спортивных и медико-биологических дисциплин, Могилевский государственный университет им. А.А. Кулешова;

Ливинская В.А. – к.физ.-мат.н., доцент кафедры «Финансы и бухгалтерский учет», Белорусско-Российский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>.

Information about authors:

Tachyla S.A. – Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology & resuscitation department, Mogilev Regional Hospital,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1659-5902>

Lipnitski A.L. – Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, head of the department for taking organs and tissues for transplantation, Mogilev Regional Hospital,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

Marochkov A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator, Mogilev Regional Hospital,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

Antipenko A.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Sports & Medicobiologic Disciplines, Mogilev State University named after A.A. Kuleshov,

Borisov O.L. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Sports & Medicobiologic Disciplines, Mogilev State University named after A.A. Kuleshov,

Livinskaya V.A. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, associate professor of the Chair «Finance & Accounting», Belarusian – Russian University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8953-8533>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 212016, г. Могилев, ул. Бельницкого-Бирули, д. 12, Могилевская областная больница, отделение анестезиологии и реанимации. E-mail: tsa80@inbox.ru – Точило Сергей Анатольевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 212016, Mogilev, 12 Belynitsky-Birula str., Mogilev Regional Hospital, the anesthesiology & resuscitation department. E-mail: tsa80@inbox.ru – Sergey A. Tachyla.

ОЦЕНКА ПАТОМОРФОЗА ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГАНУСЕВИЧ О.Н.¹, НЕСТЕРОВИЧ Т.Н.¹, АЧИНОВИЧ С.Л.², ФЕДОРКЕВИЧ И.В.²

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

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 61-67.

THE EVALUATION OF PATHOMORPHOSIS AFTER NEOADJUVANT THERAPY OF BREAST CANCER

GANUSEVICH O.N.¹, NESTEROVICH T.N.¹, ACHINOVICH S.L.², FEDORKEVICH I.V.²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Oncologic Dispensary, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(3):61-67.

Резюме.

Цель – систематизировать имеющиеся данные о лечебном патоморфозе опухоли молочной железы после неoadъювантной системной терапии (НАТ).

Материал и методы. Проанализированы русско- и англоязычные источники, наиболее полно освещающие данную проблему, и внедрена в практику учетная карточка пациента с раком молочной железы (РМЖ) после проведенной НАТ.

Результаты. Учитывая возрастающую роль НАТ в лечении пациенток с РМЖ, актуальным представляется правильность оценки ее эффекта. В настоящее время существует множество систем оценки лечебного патоморфоза. Наиболее оптимальной в мире признана система Residual Cancer Burden («ложе остаточной опухоли», RCB). В Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере (ГОКОД) данная система начала применяться с 2018 года. Применение данной системы невозможно без тесного взаимодействия клинической и морфологической служб. Гистолог должен в полном объеме владеть информацией о первичной опухоли, состоянии регионарных лимфатических узлов (ЛУ), проведенной НАТ. Для удобства передачи информации нами была внедрена в практику учетная карточка пациента РМЖ после проведенной НАТ.

Заключение. Определение лечебного патоморфоза РМЖ помогает оценить эффективность лечения и является важным прогностическим фактором.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная терапия, лечебный патоморфоз.

Abstract.

Objectives. To systematize the available data on the therapeutic pathomorphosis of breast cancer after neoadjuvant systemic therapy (NAST).

Material and methods. Russian- and English-speaking sources most fully covering this problem were analyzed and a registration card of a patient with breast cancer (BC) after the provided NAST was introduced into practice.

Results. Considering the increasing role of NAST in the treatment of patients with BC, it seems urgent to assess properly its effect. Currently, there are many systems for assessing therapeutic pathomorphosis. The most optimal system in the world is the Residual Cancer Burden (RCB) system. The application of this system was begun in the Gomel Regional Clinical Oncologic Dispensary (GRCOD) in 2018. The use of this system is impossible without close co-operation of the clinical and morphological services. A histologist must fully possess the information about the primary tumor, the state of the regional lymph nodes, the given NAST. For the convenience of information transfer, we have introduced into practice the registration card of a BC patient after the provided NAST.

Conclusions. The evaluation of therapeutic pathomorphosis of breast cancer helps to assess the effectiveness of treatment and is an important prognostic factor.

Key words: breast cancer, neoadjuvant therapy, therapeutic pathomorphosis.

Современные тенденции в лечении РМЖ характеризуются персонализированным подходом и ведением пациентки мультидисциплинарной командой. Целесообразность НАТ в лечении ряда пациенток с РМЖ в настоящее время не подлежит сомнению. НАТ дает возможность оценить чувствительность РМЖ к химиотерапии и, следовательно, адекватно планировать адъювантное лечение, способствует уменьшению объема хирургического и лучевого лечения [1]. При достижении полной или практически полной морфологической регрессии опухоли НАТ улучшает отдаленные результаты лечения [2-9]. Актуальным является оценка эффекта применяемых терапевтических схем в неoadъювантном режиме. Ответ на НАТ может быть субъективным, объективным клиническим и морфологическим. Субъективный клинический ответ оценивается при пальпации опухоли молочной железы после курсов НАТ, однако такая оценка ввиду своей субъективности не может считаться достаточно достоверной. Объективный клинический ответ фиксируется при помощи инструментальных методов исследования (УЗИ, МРТ молочных желез, маммография (ММГ)) и определяется степенью уменьшения размеров опухоли, числа и размера, патологически измененных ЛУ. Морфологическим ответом называется совокупность морфологических изменений, происходящих в опухоли после лечения. И именно морфологический метод считается наиболее достоверным при оценке ответа на проведенную НАТ [2]. Оценка морфологического ответа опухоли на проведенную НАТ имеет высокую прогностическую ценность и оправдана с экономической точки зрения, поскольку не требует финансовых затрат.

В русскоязычной литературе для обозначения изменений клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием НАТ принят термин «лечебный патоморфоз», в англоязычной литературе это обозначается как регресс опухоли [2]. В настоящее время существует множество систем оценки лечебного патоморфоза, что приводит к разночтениям при оценке эффекта на проводимую терапию. В Беларуси в настоящее время лечебный патоморфоз оценивается по классификации Г.А. Лавниковой и I.D. Miller - S. Raune [10, 11]. В классификации Г.А. Лавниковой учитываются изменения общей структуры опухоли на тканевом и клеточном уровне и выделяются 4 степени патоморфоза:

I степень – более 50% опухолевой паренхи-

мы сохранено;

II степень – сохранено 20–50% опухолевой паренхимы;

III степень – до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов;

IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Согласно классификации I.D. Miller - S. Raune выделяют 5 степеней патоморфоза:

1-я степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без изменения их числа;

2-я степень – незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток;

3-я степень – сокращение числа опухолевых клеток до 90%;

4-я степень – определяются небольшие рассеянные гнезда опухолевых клеток;

5-я степень – нет визуализируемых опухолевых клеток в месте расположения первичной неоплазии (pCR).

Цель работы – систематизировать имеющиеся данные о лечебном патоморфозе опухоли молочной железы после НАТ.

Материал и методы

С 2018 года в ГОКОД для оценки лечебного патоморфоза у пациенток с РМЖ после НАТ применяется система Residual Cancer Burden («ложе остаточной опухоли», RCB). Для более адекватной оценки лечебного патоморфоза была внедрена в практику учетная карточка пациента РМЖ после проведения НАТ.

Результаты

При направлении на морфологическое исследование удаленной остаточной опухоли врачом-онкологом-хирургом Гомельского областного клинического онкологического диспансера заполняется учетная карточка пациентки с РМЖ после проведенной НАТ (представлена в табл. 1). За основу нами взята учетная карточка, приведенная в статье Ю.Ю. Андреевой и соавторов [3].

Данная карточка включает паспортную часть, гинекологический статус, клиническую стадию по TNM, сторону поражения РМЖ, определение мутации генов BRCA 1/ 2, схему НАТ. В учетную карточку включены такие параметры, как пальпаторная оценка опухоли, локализация и размер, в том числе и множественность узлов

первичной опухоли по данным УЗИ, ММГ, МРТ молочных желез до и после лечения. Важным параметром является также количество метастатических региональных ЛУ. Статус ЛУ (их локализация и количество) должен быть также определен по данным УЗИ до и после лечения. Учитываются и данные цитологического исследования из первичной опухоли и регионарных ЛУ. На этом этапе очень важно взаимодействие врача-гистолога с клиницистами. Гистолог должен в полном объеме владеть информацией о характеристиках первичной опухоли и проведенной терапии. Только такой подход сможет обеспечить наиболее достоверную оценку лечебного патоморфоза, а также позволит определить дальнейшую тактику ведения пациентки. На основании

рекомендаций Американской коллегии патологов мы разработали формуляр гистологического исследования для пациенток с РМЖ после проведения НАТ (представлен в табл. 2) [12].

Наиболее сложные для оценки лечебного патоморфоза позиции – это оценка ложа остаточной опухоли и расстояние от опухоли до краев ее резекции. Для правильной оценки краев резекции они должны быть маркированы. Первичная опухоль также должна быть маркирована до начала лечения. Удаленный макропрепарат исследуется путем рассечения ткани на пластины толщиной до 5 мм. Оценивается средняя клеточность остаточной опухоли в нескольких произвольно выбранных микроскопических областях ее ложа. Клеточность микроскопической обла-

Таблица 1 – Учетная карточка пациентки с раком молочной железы после проведения неoadьювантной терапии

ФИО		
Номер истории болезни/амбулаторной карты		
Дата рождения/ возраст		
Гинекологический статус		
cTNM стадия		
Сторона поражения		
Мутации генов BRCA 1, 2		
Этап лечения		
Режим НАТ		
	До лечения	После лечения
<i>Пальпаторные данные</i>		
Пальпаторный размер опухоли		
Локализация опухоли по пальпации		
Пальпаторное состояние ЛУ		
Сопутствующие клинические данные		
<i>Возможность определения при УЗИ</i>		
Локализация опухоли по данным УЗИ		
Размер опухоли по данным УЗИ		
<i>Возможность определения при ММГ</i>		
Локализация опухоли по данным ММГ		
Размер опухоли по данным ММГ		
<i>Локализация опухоли по данным МРТ</i>		
Размер опухоли по данным МРТ		
Множественность узлов по данным УЗИ		
Множественность узлов по данным ММГ		
Множественность узлов по данным МРТ		
<i>Данные УЗИ по состоянию регионарных ЛУ</i>		
Данные УЗИ по локализации регионарных ЛУ		
Данные УЗИ по количеству регионарных ЛУ		
Цитологические данные тонкоигольной аспирационной биопсии первичной опухоли		
Цитологические данные тонкоигольной аспирационной биопсии регионарных ЛУ		

Таблица 2 – Гистологические данные в учетной карточке пациентки с раком молочной железы после проведения неoadьювантной терапии

Гистологические данные	До лечения	После лечения
Пораженная молочная железа: правая /левая / обе		
Локализация опухоли по МКБ-10		
Гистологический тип инвазивной карциномы по классификации ВОЗ (2013).		
Размер опухоли: размер наибольшего узла в мм в трех измерениях		
Гистологическая градация по Bloom-Richardson (Nottingham)		
Опухолевые очаги: не определяются; один фокус инвазивной карциномы (размеры); множественные фокусы инвазивной карциномы (размеры каждого очага); остаточные очаги инвазивной карциномы после НАТ (количество и размеры каждого очага)		
Протоковая аденокарцинома in situ (DCIS): да / нет		
Присутствует инвазивный компонент: да / нет		
После НАТ присутствует только DCIS: да / нет		
Размер (объем) DCIS в мм		
Тип строения: карцинома in situ с комедонекрозом, болезнь Педжета (карцинома in situ с вовлечением кожи соска), крибриформный, микропапиллярный, папиллярный, солидный, другой		
Ядерная градация: grade 1 / grade2 / grade3		
Некроз: не выявлен; присутствует, очаговый; обширные очаги комедонекрозов		
Дольковая карцинома in situ (LCIS): да / нет		
<i>Распространение опухоли</i>		
Кожа: инвазивная карцинома поражает дерму или эпидермис без изъязвления (не меняет категории T)		
Кожа: инвазивная карцинома поражает дерму или эпидермис с изъязвлением (категория T4b)		
Сателлитные очаги инвазивной карциномы в коже, не прилежащие к основному опухолевому узлу (категория T4b)		
Сосок: DCIS поражает эпидермис соска (болезнь Педжета соска), при этом категория T не меняется		
Скелетная (грудная) мышца: инвазия карциномы в скелетную (грудную) мышцу ; инвазия карциномы в скелетную (грудную) мышцу и стенку грудной клетки		
Операционные края: не могут быть оценены; операционный край не поражен инвазивной карциномой (указывается расстояние в мм от опухоли до ближайшего конкретного операционного края); операционный край с наличием клеток инвазивной карциномы; операционный край с наличием клеток DCIS		
Регионарные ЛУ: не исследовались; общее количество исследованных ЛУ; оценка сторожевого (сигнального) ЛУ; оценка ЛУ 1 уровня, 2 уровня, 3 уровня; оценка интрамаммарных ЛУ, оценка других ЛУ. Число ЛУ с макрометастазами >2мм; число ЛУ с микрометастазами (>0,2 мм и/или 200 клеток и <2 мм); число ЛУ с изолированными опухолевыми клетками (<0,2 мм и /или <200 клеток)		
Экстранодальное распространение: да / нет		
Ответ на НАТ: в молочной железе; в ЛУ (оценка патоморфоза по I.D. Miller-S.Payne и RCB)		
Лимфо-сосудистая инвазия: не исследовалась, присутствует, отсутствует		
Кожная лимфо-сосудистая инвазия: не исследовалась, присутствует, отсутствует		
Иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования		
Результат иммуногистохимического исследования с антителами к ER, PR, Ki-67, c-erbB-2 (HER2neu)		
Исследование амплификации HER2 методом гибридизации in situ: не проводилось, проводилось (результат)		
Другие молекулярно-генетические исследования и их результаты		
Молекулярно-генетический тип рака: люминальный А, люминальный В HER2-позитивный, люминальный В HER2-негативный, HER2-позитивный, тройной негативный		
Патогистологическое заключение		

сти рассчитывается как соотношение количества опухолевых клеток и стромы опухоли и выражается в процентах. Можно использовать готовые шаблоны оценки или с помощью сканирования гистологического среза «ложе опухоли» с последующим автоматизированным расчетом средней клеточности исследованных микроскопических полей. Кроме того, оценивается наличие и площадь, занимаемая карциномой *in situ* в «ложе опухоли» (оценка производится в процентах). На основании всех вышеперечисленных признаков морфолог выставляет степень лечебного патоморфоза. Для стандартизированного расчета RCB можно использовать Anderson Cancer Centeronline калькулятор [3, 4].

Обсуждение

Известно 8 различных систем оценки лечебного патоморфоза. Эти системы отличаются набором факторов, которые учитываются при подтверждении полного патологического ответа, что в свою очередь приводит к разночтениям в оценке эффективности лечения, прогноза для конкретной пациентки, проведению не совсем правильного адъювантного лечения. В связи с этим в мае 2015 года для стандартизации оценки лечебного эффекта и полного патоморфоза в клинических испытаниях схем неоадъювантной химиотерапии РМЖ были изданы рекомендации международного экспертного сообщества по молочной железе BIG-NABCG (Breast International Group-North American Breast Cancer Group). Полный морфологический регресс подразумевает отсутствие опухоли и ее элементов в молочной железе и ЛУ, что соответствует категории $ypT0/isypN0$ или $ypT0ypN0$ по терминологии седьмого издания AJCC. Для его оценки было предложено использовать систему RCB и $ypTNM$. Использование системы RCB отражено и в рекомендациях ESMO и NCCN. По величине расчетного индекса, полученного при использовании данной системы, судят о прогнозе для конкретной пациентки [2, 4]. Выделяют четыре степени (класса) ответа опухоли:

RCB0 – полный ответ (pCR, complete response) — отсутствие опухоли в молочной железе и исследованных ЛУ определяет клинически хороший прогноз;

RCB1 (<1,36) – частичный ответ (PR, partial response) – минимальная остаточная болезнь, низкий риск прогрессирования заболевания;

RCBII (от 1,36 до 3,28) – минимальный ответ (NR, minimal/no response) – умеренная остаточная болезнь, промежуточный риск прогрессирования заболевания;

RCBIII (>3,28) – выраженная остаточная болезнь (PD, progressive disease), резистентность к проведенной терапии, высокий риск прогрессирования заболевания.

При РМЖ морфологический ответ на НАТ прямо коррелирует с безрецидивной и общей выживаемостью, а достижение полного ответа является важнейшим фактором прогноза [4]. Полная регрессия опухоли сопровождается максимальными показателями общей выживаемости. Так, трехлетняя выживаемость у пациенток этой группы равна 100%, пятилетняя – 92,3%, десятилетняя – 83,1%. При минимальном ответе общая трехлетняя выживаемость составляет 57,8%, пятилетняя – 42,3%, а десятилетняя – 28,7%. Показатели безрецидивной выживаемости имеют аналогичную тенденцию. При полном патоморфозе трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 85,6%, пятилетняя – 76,1%, десятилетняя – 76,1%. При минимальном патоморфозе – трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 42,9%, пятилетняя – 33,7%, десятилетняя – 28,7% [9].

Определение патоморфоза по системе RCB не требует специального навыка и оборудования. Но следует отметить, что важным условием является взаимодействие врача-гистолога с клиницистами и целесообразно интегральное использование систем RCB, Miller-Payne, $ypTNM$, которое даст клиницисту наиболее полную картину лечебного патоморфоза [5-7].

Заключение

Таким образом, определение лечебного патоморфоза опухоли молочной железы в ответ на НАТ является важным прогностическим фактором, а также позволяет оценить эффективность и скорректировать лечение.

Литература

1. Ганусевич, О. Н. Современные подходы к лечению рака молочной железы (по материалам конференции в Сан-Галлен, 2017) / О. Н. Ганусевич, Т. Н. Нестерович, И. В. Федоркевич // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 3. – С. 11–18.
2. Сазонов, С. В. Рак молочной железы. Современное содержание понятий: лечебный патоморфоз, ответ опухоли на химиотерапию, морфологический регресс

- опухоли, прогноз заболевания / С. В. Сазонов, Н. В. Казанцева // Вестн. Урал. мед. акад. науки. – 2016. – № 3. – С. 85–96.
3. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadъювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB) / Ю. Ю. Андреева [и др.] // Архив патологии. – 2016. – Т. 78, № 2. – С. 41–46.
 4. Современный подход к диагностике и оценке лечебного эффекта неoadъювантной терапии при раке молочной железы / Л. В. Москвина [и др.] // Злокачествен. опухоли. – 2017. – № 1. – С. 38–41.
 5. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration / V. Bossuyt [et al.] // Ann. Oncol. – 2015 Jul. – Vol. 26, N 7. – P. 1280–1291.
 6. Comparison of Residual Cancer Burden, American Joint Committee on Cancer staging and Pathologic Complete Response in Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: Results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657) / J. I. Campbell [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2017 Aug. – Vol. 165, № 1. – P. 181–191.
 7. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with Residual Cancer Burden and breast cancer subtype / W. F. Symmans [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2017 Apr. – Vol. 35, N 10. – P. 1049–1060.
 8. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application / A. D. Corben [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2013 Aug. – Vol. 137, N 8. – P. 1074–1082.
 9. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях / А. А. Лисаева [и др.] // Опухоли жен. репродуктив. системы. – 2011. – № 4. – С. 19–24.
 10. Грабовой, А. Н. Гистологическая оценка ответа опухоли на химио-лучевую терапию / А. Н. Грабовой, Т. А. Тарасова, М. В. Кошубарова // Клини. онкология. – 2012. – № 6. – С. 138–143.
 11. Снегирев, А. А. Лечебный патоморфоз как показатель эффективности лечения и прогноза рака молочной железы / А. А. Снегирев, А. А. Григоренко // Дальневосточ. мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 134–137.
 12. Quality of Breast Cancer Surgical Pathology Reports / A. Vallacha [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2018 Mar. – Vol. 19, N 3. – P. 853–858.

Поступила 27.03.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Ganusevich ON, Nesterovich TN, Fedorkevich IV. Current Approaches to Breast Cancer Therapy (from the St. Gallen Conference, 2017). Problemy Zdorov'ia Ekologii. 2018;(3):11-8. (In Russ.)
2. Sazonov SV, Kazantseva NV. Breast cancer. Modern content of concepts: therapeutic pathomorphosis, tumor response to chemotherapy, morphological regression of the tumor, disease prognosis. Vestn Ural Med Akad Nauki. 2016(3):85-96. (In Russ.)
3. Andreeva YuYu, Moskvina LV, Berezina TA, Podberezina YuL, Loktev SS, Frank GA, i dr. Methodology for the study of the operating material in breast cancer after neoadjuvant therapy for the evaluation of residual tumor load (by RCB system). Arkhiv Patologii. 2016;78(2):41-6. (In Russ.)
4. Moskvina LV, Andreeva YuYu, Ilatovskaya ME, Matsionis AE, Frank GA, Zavalishina LE, i dr. Modern approach to diagnosis and assessment of the therapeutic effect of neoadjuvant therapy for breast cancer. Zlokachestven Opukholi. 2017;(1):38-41. (In Russ.)
5. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Ann Oncol. 2015 Jul;26(7):1280-91. doi: 10.1093/annonc/mdv161
6. Campbell JI, Yau C, Krass P, Moore D, Carey LA, Au A, et al. Comparison of Residual Cancer Burden, American Joint Committee on Cancer staging and Pathologic Complete Response in Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: Results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug;165(1):181-191. doi: 10.1007/s10549-017-4303-8
7. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with Residual Cancer Burden and breast cancer subtype. J Clin Oncol. 2017 Apr;35(10):1049-1060. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010
8. Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC, et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application. Arch Pathol Lab Med. 2013 Aug;137(8):1074-82. doi: 10.5858/arpa.2012-0290-OA
9. Lisaeva AA, Vishnevskaya YaV, Roshchin EM, Komov DV, Kolyadina IV. Therapeutic pathomorphosis of malignant tumors: clinical and morphological criteria. Classifications. Predictive value of therapeutic pathomorphosis in breast cancer and other tumors. Opukholi Zhen Reproaktiv Sistemy. 2011;(4):19-24. (In Russ.)
10. Grabovoy AN, Tarasova TA, Koshubarova MV. Histological evaluation of tumor response to chemotherapy. Klin Onkologiya. 2012;(6):138-43. (In Russ.)
11. Cnegirev AA, Grigorenko AA. Therapeutic pathomorphosis as an indicator of the effectiveness of treatment and prognosis of breast cancer. Dal'nevostoch Med Zhurn. 2013;(1):134-7. (In Russ.)
12. Vallacha A, Haider G, Raja W, Kumar D. Quality of Breast Cancer Surgical Pathology Reports. Asian Pac J Cancer Prev. 2018 Mar;19(3):853-858. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.3.853

Submitted 27.03.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Ганусевич О.Н. – ассистент кафедры онкологии, Гомельский государственный медицинский университет,
ORCID: <https://0000-0003-2202-2254>;

Нестерович Т.Н. – ассистент кафедры онкологии, Гомельский государственный медицинский университет,
ORCID: <https://0000-0001-5692-1042>;

Ачинович С.Л. – заведующий патологоанатомическим отделением, Гомельский областной клинический онкологический диспансер,
ORCID: <https://0000-0002-0977-5481>;

Федоркевич И.В. – заведующий онкологическим отделением общей онкологии и реабилитации, Гомельский областной клинический онкологический диспансер,
ORCID: <https://0000-0002-7695-8042>.

Information about authors:

Ganusevich O.N. – lecturer of the Chair of Oncology, Gomel State Medical University,
ORCID: <https://0000-0003-2202-2254>;

Nesterovich T.N. – lecturer of the Chair of Oncology, Gomel State Medical University,
ORCID: <https://0000-0001-5692-1042>;

Achinovich S.L. – head of the pathoanatomical department, Gomel Regional Oncologic Dispensary,
ORCID: <https://0000-0002-0977-5481>;

Fedorkevich I.V. – head of the oncologic department of general oncology and rehabilitation, Gomel Regional Oncologic Dispensary,
ORCID: <https://0000-0002-7695-8042>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246012, г. Гомель, ул. Медицинская, 2, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра онкологии. E-mail: nesterovichtanya10@gmail.com – Нестерович Татьяна Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246012, Gomel, 2 Meditsinskaya str., Gomel State Medical University, Chair of Oncology. E-mail: nesterovichtanya10@gmail.com – Tatyana N. Nesterovich.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ, СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ

БУДРИЦКИЙ А.М., ЛЕВЯНKOVA А.Л.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 68-74.

THE PECULIARITIES OF THE CLINICAL FORMS STRUCTURE, MODERN METHODS OF DIAGNOSING AND TUBERCULOSIS TREATMENT OUTCOMES IN VITEBSK REGION

BUDRITSKY A.M., LEVYANKOVA A.L.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(3):68-74.

Резюме.

Цель исследования – установить особенности структуры клинических форм, методов диагностики и исходов лечения туберкулеза за 2017 год.

Материал и методы. Изучена 121 карта лечения пациентов с легочными и внелегочными формами туберкулеза различных по полу, возрасту, проживающих в сельской местности и городе, взятые на лечение в 2017 году. Все пациенты с лекарственно - чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) и его устойчивыми формами были обследованы согласно руководству по лабораторной диагностике туберкулеза и получали лечение в соответствии с клиническим руководством. Важную роль в диагностике туберкулеза занимают «быстрые» методы (ПЦР - диагностика), а именно: Xpert/MBT/RIF, который полностью автоматизирован и осуществляется в закрытом картридже, что позволяет минимизировать кросс - контаминации.

Результаты. Установлено, что туберкулезом чаще заболевают лица мужского пола, трудоспособного возраста, проживающие в сельской местности. В структуре клинических форм туберкулеза преобладают инфильтративные формы как у впервые выявленных пациентов (78,4%), так и при рецидиве заболевания (90,9%). Процент выявления возбудителя методом GeneXpert среди новых случаев и рецидивов составил 73,7%, методом ВАСТЕС – 40,8%, методом посева на плотные питательные среды – 80,3%. Учитывая высокий процент выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) с помощью ПЦР-диагностики совместно с бактериологическими методами исследования, их можно отнести к ведущим методам выявления туберкулеза.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о своевременном выявлении туберкулеза, что значительно уменьшает риск развития деструктивных процессов в легком, а успешный результат лечения заболевания непосредственно связан с наличием высокой приверженности пациентов к лечению.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, выявление, лечение, рецидив, приверженность.

Abstract.

Objectives. To determine the peculiarities of the clinical forms structure, methods of diagnosing and tuberculosis treatment outcomes in 2017.

Material and methods. 121 cards of treating patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis forms differing on gender, age, urban and rural residence treated in 2017 were studied. All patients with drug sensitive tuberculosis and its resistant forms were examined according to tuberculosis laboratory diagnosing manual and received appropriate treatment. The important role in the diagnosis of tuberculosis is played by «express» methods, and namely Xpert/MBT/RIF that is fully automatic and is provided in the closed cartridge which allows to minimize cross-contaminations.

Results. It has been established that able-bodied males, living in rural areas fall ill with tuberculosis more often. In the

clinical forms structure of tuberculosis infiltrative forms prevail both in newly diagnosed cases (78.4%), and on the disease recurrence (90.9%). The percentage of the pathogen revealing by GeneXpert method among new cases and the disease recurrence made up 73.7%, by the BACTEC method – 40.8%, with the use of solid media inoculation – 80.3%. Considering the high percentage of tuberculosis mycobacteria (TMB) revealing with the help of PCR- diagnosis combined with bacteriological research techniques it is possible to classify them as the leading methods in tuberculosis detection. Conclusions. The received results testify to timely detection of tuberculosis which considerably reduces the risk of the destructive processes development in the lung. The success of therapy directly depends on patients' high adherence to the treatment administered.

Key words: tuberculosis, diagnosing, detection, treatment, recurrence, adherence.

В Республике Беларусь туберкулез (ТБ) остается распространённым заболеванием, наносящим значительный ущерб здоровью населения и экономике страны. Несмотря на ежегодное снижение эпидемических показателей, заболеваемость туберкулезом в Беларуси всё ещё выше средних показателей по Европейскому региону [1]. Кроме того, туберкулез является одной из наиболее важных инфекционных причин смертности среди взрослого населения (второе место после смерти от ВИЧ/СПИД). Уровень смертности обусловлен наличием остро прогрессирующих форм туберкулеза, а также лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (ЛУ-МБТ). Обращает внимание, что смертность от туберкулеза чаще наблюдается у социально неблагополучных контингентов, угрожаемых по туберкулезу (страдающих алкоголизмом, наркоманией, лица – БОМЖ). Поэтому эта проблема находится на постоянном контроле у государства. Основной задачей противотуберкулёзной службы на период до 2020 года является реализация подпрограммы «Туберкулёз» государственной программы «Демографическая безопасность, здоровье населения Республики Беларусь» на 2016-2020 гг., главная цель которой – борьба с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза. Это связано с длительностью терапии (до 24 месяцев), снижением приверженности и высокой стоимостью лечения [2]. Своевременное выявление пациентов с лекарственно устойчивыми формами туберкулеза и назначение адекватной схемы химиотерапии предупреждают распространение множественно - лекарственно устойчивых форм туберкулеза и позволяют избежать развития деструктивных процессов в легких.

Для того чтобы сохранить и увеличить количество пациентов, приверженных к лечению, государство и Белорусское Общество Красного Креста (БОКК) оказывают материальную поддержку пациентам, получающим препараты ам-

булаторно. Волонтеры и региональные координаторы БОКК оказывают психосоциальную помощь пациентам с туберкулезом и их родственникам.

Учитывая, что туберкулез преимущественно выявляется среди лиц трудоспособного возраста, требует дорогостоящей диагностики (особенно у пациентов с внелегочными формами туберкулеза), длительного лечения и реабилитации, формирование приверженности к лечению в большинстве случаев у социально-уязвимых групп населения, изучение этой проблемы не теряют своей актуальности на современном этапе.

Цель настоящей работы – установить особенности структуры клинических форм, эффективность применяемых методов диагностики и исходов лечения туберкулеза у пациентов, взятых на учет и лечение в 2017 году в г. Витебске и Витебской области.

Материал и методы

Нами была проанализирована 121 карта лечения пациентов с легочными и внелегочными формами туберкулеза, взятых на учет и лечение в 2017 году в г. Витебске и Витебской области.

Все пациенты с туберкулезом были обследованы в соответствии с руководством по лабораторной диагностике туберкулеза, утвержденным приказом МЗ РБ №377 от 22.03.2013 г. Материалом для исследования являлась мокрота.

Культура микобактерии туберкулеза обычно считается золотым стандартом для диагностики туберкулеза и является первым шагом в выявлении лекарственной устойчивости. Под ЛУ подразумевается множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) и широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ). МЛУ-ТБ определяется как туберкулез, вызванный штаммами МБТ, устойчивыми к рифампицину или рифампицину и изониазиду, двум наиболее важным противотуберкулезным препаратам. ШЛУ-ТБ определяется как

туберкулез с резистентностью к рифампицину, изониазиду, а также к фторхинолону, такому как офлоксацин, левофлоксацин или моксифлоксацин, и к одному из трех инъекционных препаратов, а именно амикацину, канамицину или гликопептиду – капреомицину [3].

Согласно данным клинического руководства, рост культуры является относительно сложной и медленной процедурой. В настоящее время в РБ используются посевы на плотные питательные среды (Левенштейна-Йенсена, Финна - 2) и жидкую автоматизированную питательную среду (ВАСТЕС MGIT 960). Для получения культуры на плотной питательной среде (ППС) обычно требуется от четырех до восьми недель, более ранний рост может быть обусловлен нетуберкулезной микобактерией (НТМ). На жидкой питательной среде для получения роста культуры требуется от 4 до 42 дней. Кроме того, культура требует специализированных лабораторий и высококвалифицированного персонала [4].

В настоящее время используется быстрый, автоматизированный тест амплификации нуклеиновых кислот на основе картриджей, анализ Xpert MTB / RIF (GeneXpert), позволяющий проводить обнаружение микобактерий туберкулеза в образце диагностического материала и устойчивость к рифампицину (препарату, являющемуся маркером лекарственно устойчивых форм ТБ) в течение двух часов. Все стадии теста, а именно экстракция, амплификация и детекция ДНК полностью автоматизированы и осуществляются в закрытом картридже, что минимизирует возможность кросс – контаминации [5, 6]. Кроме того, образец реагента для анализа, который используется для разжижения мокроты, обладает мощным бактерицидным действием, что в значительной степени устраняет проблемы биобезопасности в течение тестирования. Использование методики Xpert MTB/RIF рекомендуется для быстрого выявления лекарственно устойчивого туберкулеза в лабораториях и микроскопических центрах в районах с высоким уровнем заболеваемости ТБ.

Единственным минусом данного метода является необходимость в бесперебойном и стабильном электропитании, обязательный контроль температуры и ежегодная калибровка картриджных модулей [7, 8].

Результаты и обсуждение

Среди анализируемых случаев заболевания

мужчин было 79 человек, что составило 65,6%, женщин – 42 человека. В процентном отношении это составило 34,4. Было выявлено, что среди возрастных групп чаще туберкулезом болеют лица трудоспособного возраста. Так, в возрасте 18-30 лет ТБ встретился у 23 человек, что составило 18,9%. Среди пациентов в возрастной группе от 31 года до 40 лет ТБ выявлен у 26 человек, это составило 22,1%. В группе от 41года до 50 лет – 27 человек. В процентном отношении это составило 22,1%, среди пациентов от 51 года до 60 лет находилось 28 человек, что составило 23,0%, старше 60 лет – 17 человек, в процентном отношении это составило 13,9. Среди пациентов, которым был выставлен ТБ, преобладали жители сельской местности, численность которых составила 70 человек. В процентном отношении это составило 58,2%. Городских жителей, у которых был выявлен ТБ, насчитывалось 51 человек, что соответствует 41,8%.

В анализируемой выборке легочные формы туберкулеза были выявлены у 112 человек, что составило 92,6%, внелегочные формы туберкулеза встречались у 9 человек, это составило 7,4%. Туберкулез органов дыхания впервые был диагностирован у 102 человек, в процентном отношении это составило 90,2; рецидив туберкулеза органов дыхания был диагностирован у 10 человек, соответственно это 9,8%. В структуре клинических форм туберкулеза легких среди впервые выявленных пациентов на первом месте по частоте встречаемости был инфильтративный туберкулез, выявленный у 80 человек, что составило 78,4% (табл. 1). Другие клинические формы туберкулеза легких встречались реже. А именно: подострый диссеминированный туберкулез был выявлен у 12 человек (11,8%), очаговый туберкулез выявлен у 6 человек (5,9%), туберкулома легких диагностирована у четверых пациентов, что составило 3,9%.

В структуре клинических форм рецидивов туберкулеза легких преобладал также инфильтративный туберкулез – 9 случаев, что составило 90,9%, диссеминированный туберкулез легких встречался в одном случае – 9,1%, тогда как ограниченные малые формы туберкулеза не встречались.

Среди новых случаев и рецидивов внелегочного туберкулеза преобладала такая форма, как экссудативный плеврит. Он был выявлен у четверых пациентов, что составило 44,5%. Туберкулез костей и суставов был диагностирован у двоих

Таблица 1 – Структура клинических форм легочного туберкулеза

Клиническая форма легочного туберкулеза	ЛЧ – ТБ				МЛУ – ТБ			
	Впервые выявленные		Рецидив		Впервые выявленные		Рецидив	
	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)
Очаговый	1	5	-	-	-	-	-	-
Инфильтративный	53	23	6	-	4	-	3	-
Диссеминированный	5	5	1	-	2	-	-	-
Туберкулома	-	4	-	-	-	-	-	-
Всего:	59	37	7	-	6	-	3	-

Таблица 2 – Структура клинических форм внелегочного туберкулеза

Клиническая форма внелегочного туберкулеза	ЛЧ – ТБ				МЛУ – ТБ			
	Впервые выявленные		Рецидив		Впервые выявленные		Рецидив	
	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)	МБТ (+)	МБТ (-)
Плеврит экссудативный	-	3	-	-	1	-	-	-
Туберкулез костей и суставов	-	2	-	-	-	-	-	-
Туберкулез периферических л/у	-	2	-	-	-	-	-	-
Поражение глаз	-	-	1	-	-	-	-	-
Всего:	-	7	1	-	1	-	-	-

Таблица 3 – Лабораторные методы диагностики туберкулеза при легочной форме туберкулеза

Методы лаб.диагностики	ЛЧ-ТБ		МЛУ-ТБ	
	Впервые выявленный	Рецидив	Впервые выявленный	Рецидив
GeneXpert	15	-	-	-
ВАСТЕС GeneXpert	4	2	-	-
GeneXpert, ППС	29	3	4	1
ВАСТЕС,ППС	11	-	-	-
GeneXpert ВАСТЕС,ППС	16	1	1	-
ППС	15	1	1	2
ВАСТЕС	6	-	-	-
Всего:	96	7	6	3

пациентов, это составило 22,2%; туберкулез периферических лимфоузлов также выявился у двоих, что соответствовало 22,2%, туберкулез глаз встретился у одного пациента – 11,1% (табл. 2).

Обнаружение бактериовыделения чаще преобладало при легочных формах туберкулеза, тогда как при внелегочных формах обнаружение бактериовыделения представляет определенные трудности в связи с тяжестью получения патологического материала для исследования, особенно при туберкулезе костей и суставов и туберкулезе глаз.

Проанализировав информативность со-

временных методов лабораторной диагностики микобактерий туберкулеза, выявили, что процент обнаружения микобактерии туберкулеза методом GeneXpert среди новых случаев и рецидивов составил 67,8%, что соответствовало 76 случаям заболевания. При использовании метода ВАСТЕС микобактерии туберкулеза определялись в 36,6%. Это соответствует 41 случаю заболевания. Методом посева на плотные питательные среды рост культуры определялся в 76%, что соответствует 85 случаям (табл. 3).

Большинство пациентов с впервые диагно-

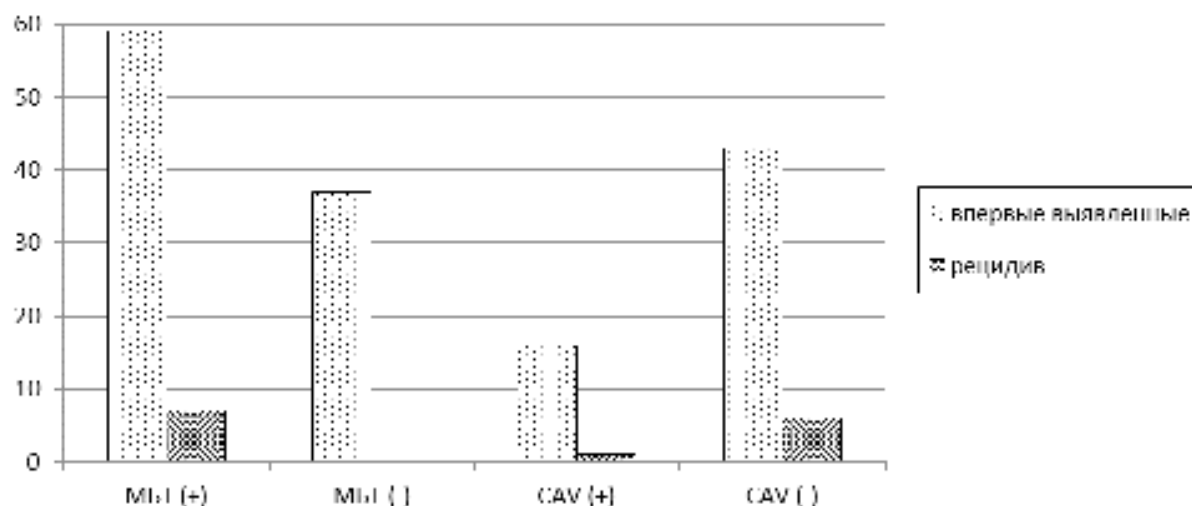


Рисунок 1 – Распределение пациентов с лекарственно-чувствительными штаммами микобактерий туберкулеза по наличию бактериовыделения и деструкции.

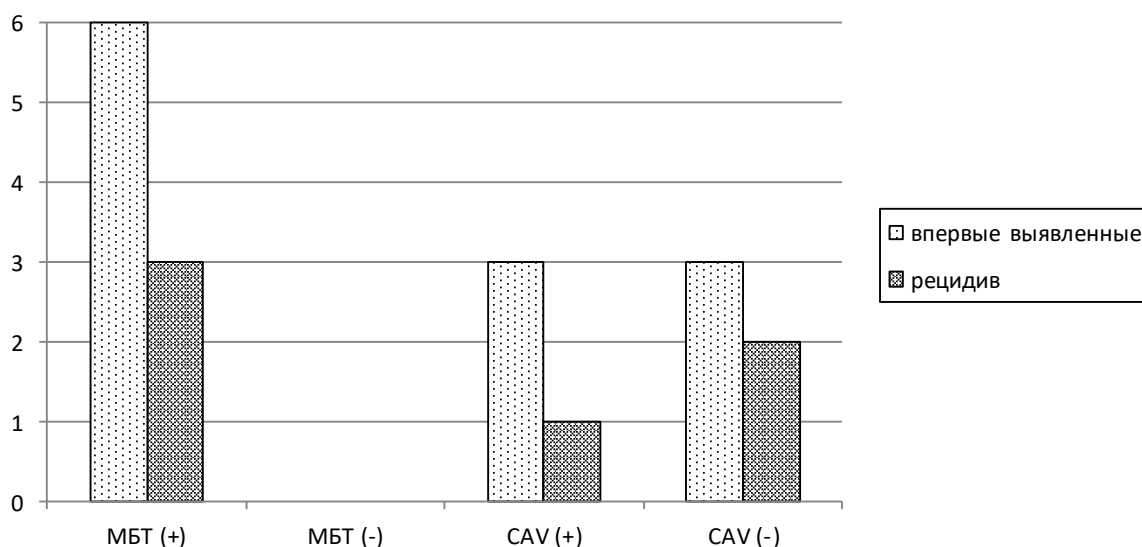


Рисунок 2 – Распределение пациентов с множественной лекарственной устойчивостью у микобактерий туберкулеза по наличию бактериовыделения и деструкции.

стированным туберкулезом с наличием бактериовыделения не имеют полостей деструкции (CAV (-)), что составляет 72,9% (43 случая), в свою очередь у 27,1% (16 случаев заболевания) выявляются деструктивные изменения в легких (CAV(+)). Это позволяет нам сделать вывод о выявлении туберкулеза на раннем этапе заболевания.

Все рецидивы туберкулеза органов дыхания в 100% случаев имеют бактериовыделение, из них лишь 1 случай имеет деструктивную форму, что составляет 14,3%, 6 случаев туберкулеза легких – без полостей распада, это соответствует 85,7%. Эти данные позволяют говорить о своевременности выявления рецидивов заболевания (рис. 1).

У впервые выявленных пациентов со множественно - лекарственно устойчивым туберкулезом полости распада встречались в 50% случаев. Среди пациентов с рецидивами МЛУ-ТБ деструктивный процесс был выявлен в одном случае, что составило 33,3%, туберкулез без деструкции был выявлен в двух случаях, что соответствует 66,7%.

Наличие бактериовыделения у пациентов с МЛУ-ТБ позволяет своевременно назначить адекватную схему лечения в соответствии с тестом лекарственной чувствительности (ТЛЧ).

Учитывая, что среди рецидивов МЛУ-ТБ преобладают случаи без деструкции легочной

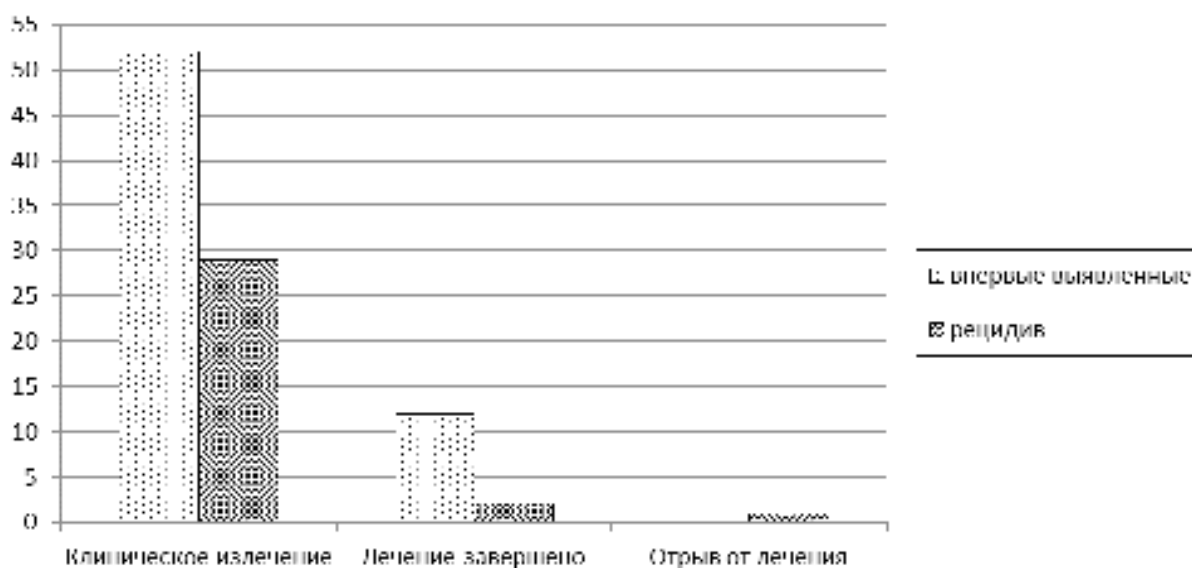


Рисунок 3 – Исход лечения впервые выявленных пациентов и с рецидивами заболевания с лекарственно-чувствительными штаммами микобактерий туберкулеза.

ткани, можно сделать вывод о своевременном выявлении туберкулеза и высоком качестве методов лабораторной диагностики (рис. 2).

При анализе исходов лечения пациентов с легочными формами туберкулеза были получены следующие данные (рис. 3): все пациенты, получавшие лечение по схеме для лекарственно чувствительного туберкулеза, успешно завершили его с пометкой в регистре «клиническое излечение» или «лечение завершено». Это свидетельствует о том, что у пациентов имеется высокая приверженность к лечению туберкулеза.

В лечении пациентов с рецидивами лекарственно-чувствительного туберкулеза также был достигнут успешный результат. Лишь у одного пациента был зарегистрирован отрыв от лечения.

Учитывая наличие низкого процента отрывов от лечения среди пациентов, можно сделать вывод о высокой приверженности к лечению пациентов, что во многом определяется профессионализмом и заинтересованностью в успешном результате лечения пациентов среди медицинских работников.

Заключение

1. Чаще туберкулезом заболевают лица мужского пола, трудоспособного возраста, проживающие в сельской местности.

2. В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладают инфильтра-

тивные формы, удельный вес, которых составил более 80%.

3. Высокий процент выявления микобактерии туберкулеза приходится на молекулярно-генетические и бактериологические методы исследования. В настоящее время ПЦР - диагностика является ведущим методом в этиологической верификации туберкулеза.

4. Своевременное выявление туберкулеза позволяет значительно снизить количество деструктивных форм туберкулеза и уменьшить эпидемиологическую опасность данных пациентов.

5. Отсутствие отрывов в лечении туберкулеза может свидетельствовать о высокой приверженности к лечению пациентов.

Литература

1. Эпидемиология туберкулеза в Беларуси на рубеже XX-XXI вв. (1996-2005 гг.) и на современном этапе (2006-2015 гг.) / Г. Л. Гуревич [и др.] // Мультирезистентный туберкулез: новые научные достижения и их практическое применение : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 17-18 нояб. 2016 г. – Минск, 2016. – С. 10-20.
2. Кибрик, В. С. Эпидемиологические критерии лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в регионе и проблема выбора режима лечения впервые выявленных больных / В. С. Кибрик, О. Ю. Соснина, Е. В. Иванова // Мед. альянс. – 2015. – № 1. – С. 23.
3. Молекулярно-генетические исследования в диагностике множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза / О. М. Залуцкая [и др.] // Достижения медицинской науки Беларуси. – Минск : ГУ РНМБ, 2010. – Вып. 15.

– С. 14–15.

4. Фтизиатрия. Национальное руководство : подгот. под эгидой Рос. о-ва фтизиатров и Ассоц. мед. о-в по качеству / гл. ред. М. И. Перельман. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 512 с.
5. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза / Всемир. орг. здравоохранения. – Женева, 2007. – 207 с.
6. Современные подходы к организации лечения туберку-

леза с широкой и полной лекарственной устойчивостью / Е. М. Скрыгина [и др.] // Рецепт. – 2014. – № 6. – С. 24–34.

7. Directsusceptibility testing for multi-drug resistant tuberculosis: a meta-analysis / F. Bwanga [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2009 May. – Vol. 9. – P. 67.
8. Rapid diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistance by the microscopic observation drug-susceptibility assay / N. S. Shah [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2011 May. – Vol. 183, N 10. – P. 1427–1433.

Поступила 27.02.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Gurevich GL, Dubrovskiy AS, Skryagina EM, Astrovko AP, Kalechits OM, Bogomazova AV, i dr. Tuberculosis epidemiology in Belarus at the turn of the XX-XXI centuries (1996-2005) and at the present stage (2006-2015). V: Mul'tirezistentnyi tuberkulez: novye nauchnye dostizheniia i ikh prakticheskoe primenenie: materialy mezhdunar nauch-prakt konf, Minsk, 17–18 noiab 2016 g. Minsk, RB; 2016. P. 10-20. (In Russ.)
2. Kibrik VS, Sosnina OYu, Ivanova EV. Epidemiological criteria for drug resistance of mycobacteria of tuberculosis in the region and the problem of treatment regimen selection for newly identified patients. Med Al'ians. 2015;(1):23. (In Russ.)
3. Zalutskaya OM, Sagal'chik ER, Nikolenko EN, Budnik OA, Skryagina EM. Molecular genetic studies in the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis. Dostizheniia meditsinskoi nauki Belarusi. Minsk, RB: GU RNMB; 2010. Vyp 15. P. 14-5. (In Russ.)
4. Perel'man MI, red. Phthisiatry. National leadership:

podgot pod egidoi Ro. o-va ftiziatrov i Assots med o-v po kachestvu. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 512 p. (In Russ.)

5. Org Zdravookhraneniia. Guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland; 2007. 207 p. (In Russ.)
6. Skryagina EM, Gurevich GL, Astrovko AP, Solodovnikova VV, Kral'ko VYa, Dyus'mikeeva MI, i dr. Modern approaches to treatment of tuberculosis with broad and complete drug resistance. Retsept. 2014;(6):24-34. (In Russ.)
7. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, Joloba ML. Directsusceptibility testing for multi-drug resistant tuberculosis: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 2009 May;9:67. doi: 10.1186/1471-2334-9-67
8. Shah NS, Moodley P, Babaria P, Moodley S, Ramtahal M, Richardson J, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistance by the microscopic observation drug-susceptibility assay. Am J Respir Crit Care Med. 2011 May;183(10):1427-33. doi: 10.1164/rccm.201009-1449OC

Submitted 27.02.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

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

Левянкova А.Л. – преподаватель-стажёр кафедры фтизиопульмонологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Budritsky A.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Phthisiopulmonology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Levyankova A.L. – lecturer-trainee of the Chair of Phthisiopulmonology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии. E-mail: phtisio@mail.ru – Будрицкий Александр Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Phthisiopulmonology E-mail: phtisio@mail.ru – Alexander M. Budritsky.

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ФУЗИФОРМНЫХ БАКТЕРИЙ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИОРАЛЬНОГО ДЕРМАТИТА

АДАСКЕВИЧ В.П., МЯДЕЛЕЦ М.О., СТАХОВИЧ И.И., ГЕНЕРАЛОВ И.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 75-80.

THE POSSIBLE ROLE OF FUSIFORM BACTERIA IN THE ETIOPATHOGENESIS OF PERIORAL DERMATITIS

ADASKEVICH U.P., MIADZELETS M.O., STAKHOVICH I.I., GENERALOV I.I.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(3):75-80.

Резюме.

В последние годы в развитии периорального дерматита активно изучается микробный фактор. Ранее предполагалась взаимосвязь его с кандидозом, а в последнее время участились сообщения о предполагаемой взаимосвязи с инфекциями, вызываемыми фузиформными бактериями. При этом исследователи ориентируются, как правило, на стандартные микробиологические методики, включающие световую микроскопию и посев материала на различные питательные среды.

Цель данного исследования заключалась в уточнении роли фузиформных бактерий в возникновении периорального дерматита с помощью как микроскопических, так и других современных методов диагностики, в частности ПЦР. Обследовано 30 пациентов с дерматозами лица (10 с периоральным дерматитом, 10 с папуло-пустулёзным подтипом розацеа и 10 с себорейным дерматитом), а также 10 здоровых человек, составивших группу контроля. В результате микроскопического исследования фузиформные палочковидные бактерии, содержащие несколько темноокрашенных гранул внутри бледноокрашенной цитоплазмы, были обнаружены у большинства пациентов с ПД (80% случаев), а также и у 40% пациентов с розацеа, 40% пациентов с себорейным дерматитом и у 10% здоровых лиц группы контроля. В результате исследования методом ПЦР в режиме реального времени фузобактерии (вид *Fusobacterium nucleatum*) были обнаружены у равного количества пациентов во всех группах (50%), а также у 1 человека из контрольной группы.

В результате проведенных нами исследований методами микроскопии и ПЦР в режиме реального времени не удалось подтвердить взаимосвязь между обнаружением фузобактерий и патогенезом периорального дерматита.

Ключевые слова: периоральный дерматит, фузиформные бактерии, роль в этиопатогенезе.

Abstract.

The role of microbial factors in the development of perioral dermatitis (PD) has been actively studied recently. Previously PD was believed to be connected with candidiasis but lately reports have increasingly appeared about its tentative association with infections caused by fusiform bacteria. The researchers in this case are guided, as a rule, by standard microbiological techniques such as light microscopy and cultivation of biologic materials on various nutrient media.

This study was aimed at clarifying the role of fusiform bacteria in the development of PD with the help of both microscopic and other advanced diagnostic methods, PCR in particular. We examined 30 patients with facial dermatoses (10 with PD, 10 with papulopustular subtype of rosacea and 10 with seborrheic dermatitis), as well as 10 healthy subjects constituting the control group.

Microscopic investigation resulted in detecting fusiform rod-shaped bacteria containing some dark coloured granules within the pale cytoplasm in the majority of patients with PD (80% of cases), as well as in 40% of patients with rosacea, 40% of patients with seborrheic dermatitis, and in 10% of healthy subjects from the control group. The investigation by means of the real-time PCR techniques detected fusobacteria (*Fusobacterium nucleatum* ssp) in the equal quantity of patients in all

groups (50%), and also in one healthy subject from the control group.

The results of our investigations conducted with the help of microscopy and the real-time PCR techniques did not confirm the interrelationship between the detecting of fusobacteria and the pathogenesis of PD.

Key words: perioral dermatitis, fusiform bacteria, role in the etiopathogenesis.

Периоральный дерматит (ПД) – кожное заболевание, которое характеризуется появлением на коже вокруг рта эритематозной сыпи, состоящей из мелких папул и пустул. Этиология и патогенез ПД до сих пор остаются невыясненными, несмотря на большое количество публикаций, посвящённых данному вопросу. Принято считать, что возникновение ПД вызвано взаимодействием внешних (например, косметических) и внутренних (атопическая конституция) факторов [1-3]. При частом использовании увлажняющих кремов возникает хронический отек рогового слоя, что приводит к повреждению эпидермального липидного барьера, локализованного в этом слое, и снижению барьерной функции его и всей кожи в целом. Это способствует проникновению в кожу микробной флоры [1].

В последние годы появляются работы, представляющие результаты человеческого микробиома в различных компартментах (микробные сообщества, живущие на коже, слизистых оболочках, в просвете кишечника и других биотопах организма). Предпринимаются попытки установить его роль в развитии хронических воспалительных заболеваний кожи, таких как акне, розацеа, атопический дерматит и себорейный дерматит [4, 5]. Активно изучается микробный фактор и в развитии периорального дерматита (ПД). Ранее предполагалась взаимосвязь его с кандидозом, а в последнее время участились сообщения о предполагаемой взаимосвязи с инфекциями, вызываемыми фузиформными бактериями (ФБ) [6-9]. При этом исследователи ориентируются, как правило, на стандартные микробиологические методики, включающие посев материала на различные питательные среды и его микроскопию [4, 5].

Однако для подтверждения вышеуказанных предположений также необходимо использование более современных методов диагностики, таких, например, как метод ПЦР, который позволяет выявить возбудителя даже при наличии единичных молекул его ДНК. В доступной нам литературе не удалось обнаружить данных об определении ДНК фузиформных бактерий методом ПЦР при ПД или других дерматозах.

Цель исследования – уточнить роль фузи-

формных бактерий в возникновении периорального дерматита с применением лабораторных методов молекулярной диагностики (ПЦР).

Материал и методы

В исследование были включены 4 группы пациентов: 10 пациентов с периоральным дерматитом (возраст 22-38 лет, 10 женщин), 10 - с папуло-пустулёзным подтипом розацеа (возраст 30-72 года, 5 мужчин и 5 женщин), 10 - с себорейным дерматитом кожи лица (возраст 25-60 лет, 3 мужчин и 7 женщин), а также 10 здоровых человек (возраст 19-55 лет, 1 мужчина и 9 женщин), составивших группу контроля. Всех пациентов наблюдали в кожном и поликлиническом отделениях УЗ «Витебский областной клинический центр дерматовенерологии и косметологии» в период с 1.11.2018 по 21.12.2018 гг. Критерии включения пациентов в исследование: длительность заболевания не менее 14 дней, локализация высыпаний преимущественно в периоральной области, отсутствие местного и системного лечения и использования косметических средств в течение 10 дней.

Высыпания у пациентов с ПД представляли собой полусферические, гиперемированные, нефолликулярные мелкие папулы диаметром 1-3 мм, от бледно-розового до ярко-красного цвета, с локализацией преимущественно вокруг рта, реже - на коже лба, щёк и носа. У некоторых пациентов обнаруживали папулы, пустулы и папулосквамозные высыпания, которые располагались на эритематозной коже.

У пациентов с папуло-пустулёзным подтипом розацеа определяли многочисленные папулы и пустулы красного, реже розового цвета. Нередко наблюдались эритематозная кожа, телеангиэктазии и воспалительные узлы. Высыпания локализовались на коже лба, носа, щёк и подбородка, реже - на волосистой части головы.

Высыпания у пациентов с себорейным дерматитом проявлялись в виде эритематозно-шелушащихся очагов, сопровождающихся зудом. В ряде случаев на коже щек, лба, нососщечных складок имелись папулы, а также выраженное шелушение с толстыми, желтыми и сальными чешуйками.

В группу контроля входили здоровые люди с чистой кожей, не имеющей каких-либо воспалительных очагов.

После получения информированного согласия на исследование, в период обострения заболевания с помощью цитощётки производили забор материала с кожи периоральной области. Образцы помещались в пробирки типа Эппендорф объёмом 1,5 мл с защёлкивающейся крышкой, содержащие по 300 мкл реагента «ДНК-экспресс». Доставку проб на базу лаборатории клиники учреждения образования «ВГМУ» проводили в термосе со льдом в течение 12 часов после получения подлежащего исследованию материала. Допускалось хранение биопроб на протяжении не более суток при температуре $+4...+8^{\circ}\text{C}$ или при $-18...-20^{\circ}\text{C}$ – не более двух недель.

Обнаружение ДНК фузобактерий вида *Fusobacterium nucleatum* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результата в режиме реального времени с использованием амплификатора многоканального BioRad IQ5, США. Специфические участки ДНК возбудителя *Fusobacterium nucleatum* определяли путем накопления (амплификации) специфических фрагментов с помощью наборов реагентов формата «Флуоропол» (комплект реагентов для ПЦР-амплификации «Нуклеапол» (*Fusobacterium nucleatum*), комплектация One Step 12x8 Strip, количество тестов 96, фирма «Литех», Россия, Москва). Анализ проб с использованием набора «Флуоропол» включал 3 этапа: 1. Обработка биологической пробы (выделение ДНК). 2. Постановка реакции ПЦР-амплификации. 3. Флуориметрическая детекция продуктов амплификации непосредственно в процессе амплификации [10].

Параллельно проводили взятие материала для микроскопического исследования с помощью метода мазков-отпечатков. Предварительно подготовленное предметное стекло один или несколько раз прижимали к воспалительному очагу каждого пациента. Мазки фиксировали спиртом (70%), затем окрашивали в течение 10-15 мин отфильтрованным 1% водным раствором толуидинового синего, как описано у Maeda [18], промывали и высушивали.

Далее проводили иммерсионную микроскопию при помощи светового микроскопа Leica 2000 (объектив 100/1,25; окуляр 10/22). Компьютерные микроскопические изображения получали с помощью камеры Leica DFC295 и обрабатывали в программе LAS 4.4. (Leica, Германия).

Все полученные данные обрабатывались в программах Excel и Statistica 10. Результаты определения фузобактерий микроскопическим методом и методом ПЦР у здоровых лиц и в обследованных группах пациентов сравнивали, используя двусторонний точный критерий Фишера. Корреляцию между методами оценивали с помощью непараметрического коэффициента ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты

С помощью микроскопического исследования у 8 из 10 пациентов с ПД были обнаружены палочковидные бактерии, содержащие несколько темноокрашенных гранул внутри бледно-окрашенной цитоплазмы. Такие же бактерии были обнаружены и у 4 пациентов с розацеа, 4 пациентов с себорейным дерматитом и у 1 человека из группы контроля (рис. 1).

Данные об обнаружении *Fusobacterium nucleatum* методом ПЦР в режиме реального времени отличались от результатов микроскопического исследования. В группе контроля *F. nucleatum* были выявлены у 1 человека. В других группах ФБ были обнаружены у равного количества пациентов: 5 пациентов с ПД, 5 пациентов с розацеа и 5 – с себорейным дерматитом.

Следует отметить, что у большинства пациентов всех групп результаты тестирования методом ПЦР не совпадали с данными микроскопического исследования. У 7 из 40 лиц ФБ обнаруживались при микроскопии, но не определялись методом ПЦР, а у 6 человек, наоборот, наличие ФБ подтверждалось только с помощью ПЦР. Корреляции между результатами микроскопии и данными ПЦР-анализа установлено не было (ранговый корреляционный анализ по Спирмену).

Тем не менее, нам удалось подтвердить, что методом микроскопии фузиформные бактерии достоверно чаще выявляются при периоральном дерматите (8 из 10 обследованных) в сравнении с одним положительным случаем в контрольной группе (точный тест Фишера, $p=0,005$). При этом частота обнаружения фузиформных бактерий методом микроскопии при других патологических состояниях (розацеа и себорейный дерматит) достоверно не отличалась от контроля (4 и 1 случай из 10; $p=0,3$). С другой стороны, прослеживалась тенденция более частого выявления фузиформных бактерий при периоральном дерматите в сравнении с пациентами с себорейным дерматитом и ро-

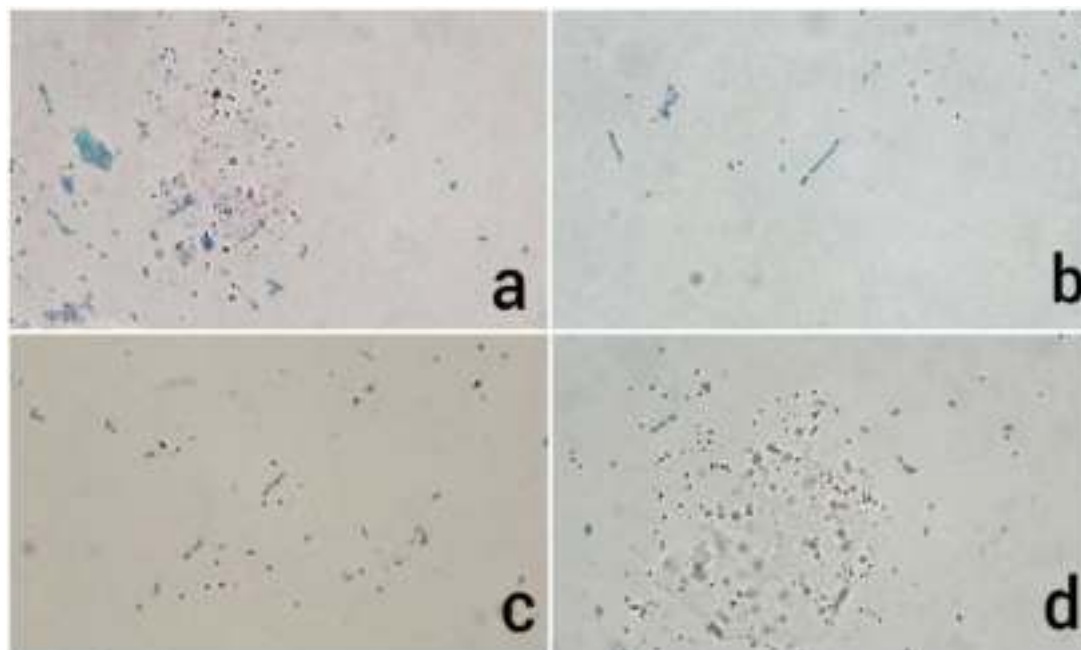


Рисунок 1 – Веретенообразные бактерии, обнаруженные у представителя контрольной группы (а), пациентов с периоральным дерматитом (б), с розацеа (с) и себорейным дерматитом (d).

зацеа (8 из 10 и 4 из 10 соответственно; $p=0,09$).

В свою очередь, выявление *Fusobacterium nucleatum* методом ПЦР достоверно не отличалось по частоте между группой здоровых лиц и всеми обследованными группами дерматологических пациентов (2 и 5 случаев из 10, соответственно; $p=0,35$). Однако следует отметить, что при патологии число случаев обнаружения *F. nucleatum* в ПЦР в целом повышается в сравнении со здоровыми лицами, что, вероятно, может быть связано с малой выборкой.

Обсуждение

Фузобактерии – это анаэробные грамотрицательные полиморфные микроорганизмы, часто имеющие форму тонких длинных палочек с заостренными концами размером $0,5-1 \times 2-3$ мкм, не имеющие жгутиков и не образующие спор и капсул. ФБ входят в состав нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и половых путей. Некоторые виды фузобактерий являются условно-патогенными и при иммунодефицитах могут вызывать вторичные гангренозные и гнойно-гангренозные процессы. При ангине, герпетическом стоматите, гипотрофии у детей, при иммунодефицитных состояниях возможно развитие фузоспирохетоза – некротического воспалительного процесса на миндалинах и слизистой оболочке полости рта [13].

При периоральном дерматите ФБ впервые были обнаружены в 1971 году авторами А. Вuck а. K.W. Kalkoff (1971) благодаря микроскопическому исследованию мазков, взятых из псевдопустул и окрашенных методом по Граму и метиленовым синим [14]. В 1994 году по сообщениям Р. Berardi и др. (1994) ФБ были обнаружены на поверхности корней vellusных волос у пациентов с ПД методом ленты с толуидиновым синим [15]. Позже Н. Takiwaki (2003) и А. Maeda (2016) в своих исследованиях выяснили, что фузиформные бактерии обнаруживаются в большом количестве у пациентов с ПД по сравнению с пациентами с себорейным дерматитом, стероидиндуцированным розацеа, атопическим дерматитом, а также со здоровыми лицами контрольной группы. Бактерии, описанные как Р. Berardi (1994), так и Н. Takiwaki (2003), были сходными и содержали несколько темноокрашенных гранул внутри бледноокрашенной удлиненной палочковидной или фузиформной цитоплазмы [15-17].

Данные исследования привели авторов к выводу, что фузиформные бактерии, вероятно, могут являться этиологическим фактором периорального дерматита. Однако эти выводы были сделаны только на основе микроскопического исследования корней vellusных волос. Обнаружить ФБ в образцах биопсии или в мазках-отпечатках не представлялось возможным, так как ФБ утрачивались и не обнаруживались во время про-

цедур, применяемых для обработки биоптатов, или при заборе влажных мазков. Кроме того, не определялся видовой состав фузобактерий, хотя их виды различаются по патогенности.

Наше исследование подтверждает микроскопическое обнаружение у большинства пациентов с ПД (8 из 10) палочковидных бактерий, содержащих несколько темноокрашенных гранул внутри бледноокрашенной цитоплазмы, сходных по морфологическим признакам с теми, что были описаны как *P. Berardi* (1994), так и *H. Takiwaki* (2003). Однако такие же по морфологии бактерии, хотя и с меньшей частотой, были выявлены нами и у 4 пациентов с розацеа, 4 пациентов с себорейным дерматитом и у 1 представителя группы контроля. Таким образом, подтверждение непосредственного участия фузиформных бактерий в развитии периорального дерматита требует проведения дальнейших исследований.

Учитывая неизученный видовой состав фузобактерий и сравнительно невысокую специфичность микроскопического метода, мы провели исследование методом ПЦР с целью выявления при ПД *Fusobacterium nucleatum* – наиболее частого патогена человека из группы фузиформных бактерий. Однако по его результатам *F. nucleatum* были обнаружены у равного количества пациентов во всех изучаемых группах (50%), а также у 1 человека из контрольной группы. Отсюда можно заключить, что *F. nucleatum* не являются специфичными для периорального дерматита. Тем самым в дальнейших исследованиях следует оценить патогенетическую роль других представителей рода *Fusobacterium*, в частности – *F. necrophorum* и *F. periodonticum*.

Заключение

Проведенные нами исследования методами микроскопии и ПЦР в режиме реального времени у 30 пациентов с дерматозами лица (10 с периоральным дерматитом, 10 с папуло-пустулёзным подтипом розацеа и 10 с себорейным дерматитом), а также 10 здоровых человек контрольной группы не могут подтвердить специфическую роль фузобактерий в развитии у пациентов периорального дерматита, что требует проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Dirschka, T. Topical cosmetics and perioral dermatitis / T.

- Dirschka, H. Tronnier, K. Weber // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2004 Mar. – Vol. 2, N 3. – P. 194–199.
2. Грашкин, В. А. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе периорального дерматита / В. А. Грашкин // Вестн. последиплом. образования. – 2004. – № 2. – С. 25–26.
 3. Довжанский, С. И. К патогенезу и терапии розацеа и периорального дерматита / С. И. Довжанский, И. Г. Грашкина, Э. М. Яксанова // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1980. – № 4. – С. 38–40.
 4. Адаскевич, В. П. Периоральный дерматит: клиническая картина, диагностика, лечение / В. П. Адаскевич // Consilium medicum. – 2008. – № 1. – С. 17–20.
 5. Аравийская, Е. Р. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически изменённой кожи / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 102–109.
 6. Олисова, О. Ю. Периоральный дерматит / О. Ю. Олисова, С. А. Громова // Рус. мед. журн. Дерматология. – 2003. – № 17. – С. 972–975.
 7. Dolenc-Voljc, M. Density of Demodex folliculorum in perioral dermatitis / M. Dolenc-Voljc, M. Pohar, T. Lunder // Acta Derm. Venereol. – 2005. – Vol. 85, N 3. – P. 211–215.
 8. Schofer, H. Rosacea: Klinik und aktuelle Therapie / H. Schofer. – Stuttgart : Thieme, 2003. – 89 p.
 9. Role of Demodex mites and Helicobacter infection in etiopathogenesis of rosacea, demodicosis, perioral dermatitis and acne disease / B. G. Kogan [et al.] // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2003. – Vol. 17, suppl. 3. – P. 165.
 10. Руководство по применению наборов реагентов дентоскрин для обнаружения специфических участков ДНК возбудителей заболеваний пародонта методом ПЦР с флуоресцентной детекцией результата в режиме реального времени (Real Time) / ООО НПФ «Литех». – М. : ЛИТЕХ, 2017. – 59 с.
 11. Жижин, К. С. Медицинская статистика : учеб. пособие / К. С. Жижин. – Ростов н/Д. : Феникс, 2007. – 160 с.
 12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 305 с.
 13. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии : учеб. пособие для студентов мед. вузов / ред. А. А. Воробьев, А. С. Быков. – М. : МИА, 2003. – 236 с.
 14. Buck, A. Zum Nachweis von Fusobakterien aus Effloreszenzen der perioralen Dermatitis / A. Buck, K. W. Kalkoff // Hautarzt. – 1971. – Vol. 22. – P. 433–436.
 15. Demonstration of fusobacteria in eruptions of perioral dermatitis using the tape stripping toluidine blue method / P. Berardi [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 1994. – Vol. 3, N 4. – P. 495–499.
 16. Differences between intrafollicular microorganism profiles in perioral and seborrhoeic dermatitis / H. Takiwaki [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2003 Sep. – Vol. 28, N 5. – P. 531–534.
 17. Maeda, A. The pathogenetic role of rod-shaped bacteria containing intracellular granules in the vellus hairs of a patient with perioral dermatitis: A comparison with perioral corticosteroid-induced rosacea / A. Maeda, N. Ishiguro, M. Kawashima // Australas. J. Dermatol. – 2016 Aug. – Vol. 57, N 3. – P. 225–228.

Поступила 18.03.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Dirschka T, Weber K. Topical cosmetics and perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004 Mar;2(3):194-9.
2. Grashkin VA. Role of endogenous intoxication in the pathogenesis of perioral dermatitis. *Vestn Poslediplom Obrazovaniia.* 2004;(2):25-6. (In Russ.)
3. Dovzhanskiy SI, Grashkina IG, Yaksanova EM. For pathogenesis and therapy of rosacea and perioral dermatitis. *Vestn Dermatologii Venerologii.* 1980;(4):38-40. (In Russ.)
4. Adaskevich VP. Perioral dermatitis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Consilium medicum.* 2008;(1):17-20. (In Russ.)
5. Araviyskaya ER, Sokolovskiy EV. Microbiome: a new era in the study of healthy and pathologically modified skin. *Vestn Dermatologii Ve-nerologii.* 2016;(3):102-9. (In Russ.)
6. Olisova OYu, Gromova SA. Perioral dermatitis. *Rus Med Zhurn Dermatologii.* 2003;(17):972-5. (In Russ.)
7. Dolenc-Voljc M, Pohar M, Lunder T. Density of Demodex folliculorum in perioral dermatitis. *Acta DermVenerol.* 2005;85(3):211-5. doi: 10.1080/00015550510030069
8. Schofer H. Rosacea: Klinik und aktuelle Therapie. Stuttgart: Thieme; 2003. 89 p.
9. Kogan BG, Stepanenko VL, Gorgol VT, Pavlyshin AV. Role of Demodex mites and Helicobacter infection in etiopathogenesis of rosacea, demodicoses, perioral dermatitis and acne disease. *Eur Acad Dermatol Venerol.* 2003;17(Suppl 3):165.
10. OOO NPF Litekh. Guidance on the use of dentoscrin kits for the detection of specific DNA fragments of periodontal pathogens by PCR with real-time fluorescence detection of the result (Real Time). Moscow, RF: LITEKh; 2017. 59 p. (In Russ.)
11. Zhizhin KS. Medical statistics: ucheb posobie. Rostov on Don, RF: Feniks; 2007. 160 p. (In Russ.)
12. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA application package. Moscow, RF: Media Sfera; 2002. 305 p.
13. Vorob'yev AA, Bykov AS, red. Atlas of medical microbiology, virology and immunology: ucheb posobie dlia studentov med vuzov. Moscow, RF: MIA; 2003. 236 p.
14. Buck A, Kalkoff KW. Zum Nachweis von Fusobakterien aus Effloreszenzen der perioralen Dermatitis. *Hautarzt.* 1971;22:433-6.
15. Berardi P, Benvenuti S, Genga A, Cecchini F. Demonstration of fusobacteria in eruptions of perioral dermatitis using the tape stripping toluidine blue method. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1994;3(4):495-9.
16. Takiwaki H, Tsuda H, Arase S, Takeichi H. Differences between intrafollicular microorganism profiles in perioral and seborrheic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2003 Sep;28(5):531-4.
17. Maeda A, Ishiguro N, Kawashima M. The pathogenetic role of rod-shaped bacteria containing intracellular granules in the vellus hairs of a patient with perioral dermatitis: A comparison with perioral corticosteroid-induced rosacea. *Australas J Dermatol.* 2016 Aug;57(3):225-8. doi: 10.1111/ajd.12344

Submitted 18.03.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Мяделец М.О. – аспирант кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Стахович И.И. – заведующая клинико-диагностической лабораторией клиники Витебского государственного медицинского университета;

Генералов И.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микробиологии, 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;

Miadzelets M.O. – postgraduate of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Stakhovich I.I. – head of the Clinicodiagnostic Laboratory, VSMU clinic;

Generalov I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Clinical Microbiology, 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: maryann_moon@mail.ru – Мяделец Марианна Олеговна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: maryann_moon@mail.ru – Maryiana O. Miadzelets.

ДВУМЕРНАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ ОКОЛОПОЧЕЧНОЙ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ПИМАНОВ С.И., БОНДАРЕНКО В.М., МАКАРЕНКО Е.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 81-88.

TWO-DIMENSIONAL SHEAR WAVE ULTRASOUND ELASTOGRAPHY OF THE PERIRENAL VISCERAL ADIPOSE TISSUE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

PIMANOV S.I., BONDARENKO V.M., MAKARENKO E.V.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(3):81-88.

Резюме.

Цель исследования – оценка показателей двумерной ультразвуковой эластографии сдвиговой волной нижней части околопочечной висцеральной жировой ткани (НОПВЖ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и здоровых субъектов, а также изучение влияния возраста пациентов на эластографические характеристики НОПВЖ.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 49 человек, средний возраст которых равнялся ($M \pm \sigma$) $42,56 \pm 6,56$ года, из них 20 мужчин и 29 женщин. Группа пациентов с МС состояла из 34 человек в возрасте $42,19 \pm 6,28$ года, а контрольная группа – из 15 здоровых субъектов, возраст которых составил $42,67 \pm 7,40$ года ($p=0,790$). По дизайну исследование являлось поперечным. Диагностика МС базировалась на общепринятых международных критериях. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли с использованием аппарата «Logiq E9» (GE Healthcare, USA) конвексным широкополосным датчиком C1-6D. Площадь НОПВЖ определяли справа по описанной ранее методике. Эластографию НОПВЖ осуществляли в собственной модификации, на основании общепринятых методических приемов двумерной эластографии сдвиговой волной для неинвазивной оценки степени фиброза печени. Значение модуля Юнга (модуль упругости, жесткость) приводилось в килопаскалях (кПа). Результаты и обсуждение. Показатель модуля упругости изученной околопочечной ВЖТ при МС составил $5,86 \pm 2,20$ кПа, а в контрольной группе – $3,81 \pm 1,27$ кПа, $p=0,002$. Полученные нами результаты свидетельствуют о статистически значимых отличиях модуля упругости НОПВЖ у пациентов с МС и у тех обследуемых, кто не имел указанной патологии. Выполненная оценка корреляции показателя модуля упругости у пациентов с МС продемонстрировала умеренную степень его ассоциации с ИМТ ($r=0,565$; $p<0,001$) и отсутствие статистически значимой корреляции с возрастом ($r=0,248$; $p=0,158$), весом ($r=0,337$; $p=0,051$) и площадью НОПВЖ справа ($r=0,183$; $p=0,301$). В контрольной группе отсутствовала коррелятивная связь с возрастом ($r=0,430$; $p=0,110$), весом ($r=0,298$; $p=0,281$), ИМТ ($r=0,201$; $p=0,474$) и площадью НОПВЖ справа ($r=-0,377$; $p=0,166$).

Заключение. Значение жесткости НОПВЖ у пациентов с МС является статистически значимо более высоким, чем у здоровых обследованных субъектов. Отсутствует ассоциация между показателем модуля упругости НОПВЖ и возрастом как у пациентов с МС, так и здоровых обследованных. Величина модуля Юнга НОПВЖ у пациентов с МС коррелирует с показателем ИМТ. Не выявлено корреляции между модулем упругости околопочечной ВЖТ и величиной площади НОПВЖ справа.

Ключевые слова: околопочечная висцеральная жировая ткань, ультразвуковое исследование, эластография, сдвиговая волна, метаболический синдром.

Abstract.

Objectives. To evaluate the parameters of two-dimensional shear wave ultrasound elastography (2D-SWE) of the bottom

perirenal visceral adipose tissue (BPVAT) in patients with metabolic syndrome (MS) and in healthy individuals, as well as to study the effect of the patients' age on the elastographic characteristics of the BPVAT.

Material and methods. 49 patients, including 20 men and 29 women, were enrolled in this study. The average age of the patients was ($M \pm \sigma$) 42.56 ± 6.56 years. The group of patients with MS consisted of 34 persons aged 42.19 ± 6.28 years, and the control group consisted of 15 healthy individuals whose age was 42.67 ± 7.40 years ($p = 0.790$). The study design was cross-sectional. The diagnosis of MS was based on the conventional international criteria. Ultrasound (US) examination was performed using a Logiq E9 (GE Healthcare, USA) ultrasound system with a convex broadband probe (C1-6D). The area of the BPVAT was determined on the right side by means of the method described earlier. 2D-SWE of the BPVAT was performed in the original modification, based on the conventional 2D-SWE method of the liver stiffness evaluation for non-invasive assessment of the fibrosis stage. The Young's modulus (elastic modulus, stiffness) was expressed in kilopascals (kPa).

Results. The Young's modulus of the BPVAT in patients with MS made up 5.86 ± 2.20 kPa, and in the control group it was 3.81 ± 1.27 kPa, $p = 0.002$. There was no statistically significant correlation with age ($r = 0.248$; $p = 0.158$), weight ($r = 0.337$; $p = 0.051$) and the BPVAT. Moderate correlation between stiffness of the BPVAT and body mass index (BMI) ($r = 0.565$; $p < 0.001$), the absence of a statistically significant correlation with age ($r = 0.248$; $p = 0.158$), weight ($r = 0.337$; $p = 0.051$) and the BPVAT area ($r = 0.183$; $p = 0.301$) were found. In the control group there was no correlation with age ($r = 0.430$; $p = 0.110$), weight ($r = -0.298$; $p = 0.281$), BMI ($r = 0.201$; $p = 0.474$) and the BPVAT area ($r = -0.377$; $p = 0.166$). **Conclusions.** The stiffness of the BPVAT in patients with MS was statistically significantly higher than that in healthy individuals. There was no association between the elastic modulus of the BPVAT and the age of both patients with MS and healthy individuals. The Young's modulus value of the BPVAT in patients with MS correlates with that of BMI. No correlation was found between the elastic modulus and the surface area of the BPVAT to the right.

Key words: perirenal visceral adipose tissue, ultrasound investigation, elastography, shear wave, metabolic syndrome.

Ожирение является значимым фактором, приводящим к появлению ряда патологических состояний, существенно снижающих качество жизни пациентов. Выраженное центральное или висцеральное ожирение нередко приводит к развитию метаболического синдрома (МС), который сопровождается инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В то же время, у некоторых индивидуумов с ожирением отсутствуют метаболические нарушения, несмотря на увеличение общего количества жировой ткани. Такое состояние расценивается как метаболически здоровое ожирение. Оно ассоциируется с более низким содержанием висцерального и эктопического жира [1].

Одна из локализаций эктопической висцеральной жировой ткани (ВЖТ), связанная с неблагоприятным метаболическим профилем, – околопочечная жировая ткань [2]. По этой причине возникает необходимость оценки состояния эктопических депо ВЖТ. В настоящее время разработаны методики ультразвуковой (УЗ) количественной оценки ВЖТ различной локализации, а также проведено их сравнение с результатами компьютерной томографии [3, 4]. Помимо количественной оценки жировой ткани определенный практический интерес может представлять ее качественная характеристика. Одним из таких

параметров может быть измерение физических характеристик ВЖТ, в частности ее жесткости.

Зарегистрировать изменения жесткости тканей, обусловленные специфическими патологическими или физиологическими процессами, позволяет метод двумерной эластографии сдвиговой волной (2D shear wave elastography – 2D-SWE) [5]. Эластографию широко используют для оценки изменений жесткости (stiffness), точнее – упругих свойств мягких тканей, при различных патологических состояниях для получения информации качественного и количественного характера, которая может использоваться для диагностических целей. УЗ методы представляют особый интерес из-за многих присущих им преимуществ, таких как широкая доступность и относительно низкая стоимость. УЗ эластография продемонстрировала хорошие результаты в неинвазивной оценке диффузной патологии паренхиматозных органов, новообразований в молочной, щитовидной и предстательной железах, почках и лимфатических узлах [6].

2D-SWE представляет собой один из прогрессивных вариантов метода ультразвуковой диагностики (УЗД) для неинвазивной оценки модуля упругости Юнга тканей [7]. Физической основой метода 2D-SWE является электронно-управляемая генерация датчиком УЗ аппарата сфокусированной акустической поперечной вол-

ны, которая вызывает сдвиговую деформацию тканей. 2D-SWE выполняется как обычное УЗИ с регистрацией фоновой В-эхограммы. После получения изображения УЗ аппарат его обрабатывает и измеряет смещение тканей с использованием кросс-корреляционного трекинга (определения местоположения смещающегося объекта во времени). Смещение тканей возникает в результате распространения поперечной сдвиговой волны [5]. В 2D-SWE принято оценивать коэффициент жесткости ткани в м/сек или в килопаскалях (кПа).

Чрезвычайно широкое распространение 2D-SWE получила при оценке степени фиброза печени при ее хронических заболеваниях с указанием количественных значений, соответствующих патогистологической шкале METAVIR (F1–F4), что позволяет осуществлять более точную диагностику, осуществлять выбор режима лечения и оценивать его эффективность [8]. Эластография околопочечной ВЖТ ранее не осуществлялась. В то же время, принимая во внимание общебиологическую тенденцию увеличения содержания фиброзной соединительной ткани с возрастом [9], необходимо также оценить, не повлияет ли этот процесс на показатели модуля упругости околопочечной ВЖТ.

Цель исследования – оценка показателей УЗ эластографии сдвиговой волной нижней части околопочечной висцеральной жировой ткани (НОПВЖ) у пациентов с МС и здоровых субъектов, а также изучение влияния возраста пациентов на эластографические характеристики НОПВЖ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 49 человек, средний возраст которых равнялся Me (25-й и 75-й квартили), где Me – медиана, 43,50 (39,00; 47,00) года, из них 20 мужчин и 29 женщин. Группа пациентов с МС состояла из 34 человек в возрасте 43,00 (39,00; 46,00) лет, а контрольная группа – из 15 здоровых субъектов, возраст которых составил 45,00 (37,00; 49,00) лет ($p = 0,790$). По дизайну исследование являлось поперечным.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом Витебской областной клинической больницы.

Диагностика МС базировалась на общепринятых международных критериях [10].

УЗИ и эластографию НОПВЖ выполня-

ли с использованием аппарата «Logiq E9» (GE Healthcare, USA) конвексным датчиком C1-6D.

Визуализацию НОПВЖ при УЗИ осуществляли по описанной ранее методике [4]. Пациент находился в горизонтальном положении лежа на спине, с запрокинутой вверх правой рукой. Доступ осуществлялся через VII–XI межреберья между передней и средней подмышечными линиями. До начала измерений обследуемые находились в горизонтальном положении в течение 15 минут. Эластографию НОПВЖ выполняли в собственной модификации, основываясь на общепринятых методических приемах 2D-SWE оценки степени фиброза печени [11]. УЗИ с 2D-SWE проводили без дополнительной подготовки пациентов, однако время после еды составляло не менее 4 часов. Всех обследуемых инструктировали о необходимости во время выполнения УЗИ находиться в спокойном ненапряженном состоянии и делать обычные неглубокие вдохи. В момент измерения модуля упругости по команде исследователя пациент задерживал дыхание на выдохе без напряжения брюшных мышц. Цветовое окно области интереса размещали под визуальным контролем в области НОПВЖ. Глубина размещения окна области интереса находилась в 5-6 см от поверхности тела. Датчик располагался перпендикулярно поверхности тела пациента и по возможности не смещался в процессе измерения. Усредненный количественный показатель модуля упругости в кПа получали при автоматизированном вычислении УЗ аппаратом серии из 10-12 измерений. Фиксировались определяемые УЗ аппаратом среднее арифметическое значение серии измерений, медиана вариант и среднеквадратичное отклонение. Серию измерений считали валидной в случае, если абсолютное значение представляемого аппаратом среднеквадратичного отклонения не превышало 20% от средней величины модуля упругости. Для последующего статистического анализа использовали значение медианы.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10,0 «StatSoft Inc., Okla.», (USA) методами непараметрической статистики с использованием U-теста Манна-Уитни в независимых группах. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка корреляции (r) осуществлялась по непараметрическому критерию Спирмена. Коррелятивную связь оценивали как очень сильную

при значении r равном 0,90-1,00, как сильную при значении r – 0,70-0,89, умеренную при значении r – 0,40-0,69, слабую при значении r – 0,10-0,39 и незначимую при r – 0,00-0,10 [12].

Результаты и обсуждение

Показатель модуля упругости изученной околопочечной ВЖТ при МС составил 5,74 (4,15; 7,02) кПа, а в контрольной группе – 3,75 (2,52; 4,30) кПа, $p=0,002$. Полученные нами результаты свидетельствуют о статистически значимых отличиях модуля упругости НОПВЖ у пациентов с МС и у тех, кто не имел указанной патологии.

Примечательно, что абсолютные значения модуля упругости изученной околопочечной жировой ткани здоровых людей практически совпадают с величиной этого показателя нормальной жировой ткани молочной железы [13].

Масса тела пациентов с метаболическим синдромом составила 96,70 (83,00; 108,50) кг, а индекс массы тела (ИМТ) – 33,36 (29,69; 38,06) кг/м². В контрольной группе указанные показатели равнялись соответственно – 72,00 (56,00; 75,00) кг ($p<0,001$) и 24,17 (20,82; 24,61) кг/м² ($p<0,001$).

Величина площади НОПВЖ справа в группе пациентов с МС составила 39,91±18,31 см², а в контрольной группе – 8,70±4,93 см² ($p<0,001$).

Выполнена оценка корреляции показателя модуля упругости с величиной НОПВЖ с правой стороны, массой тела и индексом массы тела у пациентов с МС и в контрольной группе. Полученные результаты представлены в таблице.

Полученные нами результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимой корреляции между большинством оцененных параметров. Установлена корреляция умеренной степени между значением модуля упругости и

ИМТ у пациентов с МС. Можно полагать, что такая зависимость имеет патогенетическую основу.

Отличия значений модуля упругости у пациентов с МС и здоровых обследованных могут быть связаны со структурными отличиями жировой ткани в норме и при патологии. В настоящее время ряд исследований свидетельствует о наличии таких предпосылок.

Появление висцерального ожирения и накопление эктопического жира может рассматриваться как следствие дисфункции жировой ткани, которая характеризуется изменениями в клеточном составе, избыточным хранением липидов, нарушением чувствительности адипоцитов к инсулину и секрецией провоспалительных, атерогенных и диабетогенных адипокинов. Не у всех индивидуумов с избыточной массой тела развиваются метаболические и сердечно-сосудистые нарушения, что, вероятно, связано с сохранением нормального строения жировой ткани и отсутствием нарушения ее функции. В то же время, у большинства пациентов с ожирением изменяются функциональные показатели жировой ткани, обусловленные взаимодействием генетических и экологических факторов, которые приводят к гипертрофии адипоцитов и их гипоксии [14].

Количество жировых клеток остается постоянным во взрослом возрасте у людей с ожирением и без него, даже после заметной потери веса, что указывает на то, что количество адипоцитов закладывается в детском и подростковом возрасте. Общее количество адипоцитов у взрослых остается постоянным для каждой весовой категории. Даже после значительного снижения веса у взрослых и уменьшения объема адипоцитов их число остается неизменным. В то же время, производство новых жировых клеток взамен погибших происходит в два раза быстрее у пациентов с ожирением в сравнении с теми, у кого от-

Таблица – Корреляция показателя модуля упругости с величиной площади нижней части околопочечной висцеральной жировой ткани, массой тела, индексом массы тела и возрастом пациентов

Показатели	Пациенты с метаболическим синдромом (n=34)		Пациенты контрольной группы (n=15)	
	r	p	r	p
Величина площади НОПВЖ (см ²)	0,183	0,301	-0,377	0,166
Масса тела (кг)	0,337	0,051	-0,298	0,301
ИМТ (кг/м ²)	0,565	<0,001	0,201	0,474
Возраст пациентов (лет)	0,248	0,158	0,430	0,110

Примечание: n – количество обследованных; r – коэффициент корреляции; p – показатель статистической значимости отличий; НОПВЖ – нижняя часть околопочечной жировой ткани; ИМТ – индекс массы тела.

существует избыточная масса тела. Жесткая регуляция числа адипоцитов вместе с механизмами, поддерживающими их энергетический баланс, могут способствовать тому, что люди с ожирением испытывают затруднения со снижением массы тела. Факторы, определяющие количество жировой массы у взрослых людей, до конца не поняты, но наиболее важным является увеличение хранения липидов в уже имеющихся жировых клетках [15].

Существует три основных фактора патогенеза дисфункции жировой ткани при ожирении: воспаление, ремоделирование внеклеточного матрикса и недостаточный ангиогенный потенциал. Как воспаление, так и неадекватное ремоделирование сосудов могут стимулировать фиброз, что, в свою очередь, способствует миграции иммунных клеток в жировые депо и создает препятствие для дальнейшего ангиогенеза [16].

В ответ на хроническую перегрузку питательными веществами депо белой жировой ткани претерпевает постоянное ремоделирование, становясь патологическим при ожирении [17]. При значительной перегрузке жировой ткани липидами наступает предел, после которого нарушается адекватное кровоснабжение жировой ткани, что приводит к стойкой гипоксии адипоцитов, клеточному старению и гибели клеток жировой ткани [16]. Кроме того, гипоксия подавляет миграцию макрофагов из жировой ткани, ингибирует дифференцировку адипоцитов из преадипоцитов, способствует поддержанию воспаления, что усугубляет фиброзирование жировой ткани [18].

Гипоксия адипоцитов в определенной степени вызвана снижением диффузии кислорода вследствие недостаточной васкуляризации увеличенной массы жировой ткани и способствует развитию в ней воспалительных процессов, увеличению количества иммунных клеток, в первую очередь инфильтрации макрофагами [14]. Было обнаружено, что инфильтрация CD8⁺ Т-клетками жировой ткани предшествует накоплению в ней макрофагов и индуцирует этот процесс. Иммунные клетки, особенно моноциты, мигрируют в области гипоксии, где они дифференцируются в провоспалительные макрофаги [16]. Накопление провоспалительных клеток способствует местному повреждению и дисфункции белой жировой ткани, тем самым нарушая системный гомеостаз [17].

Ранее было продемонстрировано, что инфильтрация жировой ткани макрофагами увели-

чивается пропорционально увеличению массы тела, ИМТ и гипертрофии адипоцитов [14]. Макрофаги окружают погибшие адипоциты, образуя то, что гистологически описывается как «короноподобные структуры» [16]. В жировой ткани пациентов с МС обнаружено значительно большее количество макрофагальных инфильтратов и короноподобных структур, чем у здоровых обследованных [19].

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о способности ВЖТ продуцировать многочисленные факторы воспаления [19]. Адипоциты высвобождают провоспалительные факторы, такие как IL-6 и фактор ингибирования миграции макрофагов [16]. При МС был зарегистрирован повышенный уровень циркулирующих биомаркеров воспаления. Концентрации С-реактивного белка, IL-6, IL-1 β , лептина, сывороточного амилоида А и ретинол-связывающего белка-4 у пациентов с МС увеличивались, в то время как содержание адипонектина было ниже, чем у тех, кто не имел МС [19]. Примечательно, что у метаболически здоровых индивидуумов с ожирением и у обследованных без ожирения выявлялись более низкие сывороточные концентрации компонента комплемента 3, С-реактивного белка, TNF- α , IL-6 и ингибитора-активатора плазминогена-1 и более высокие уровни адипонектина по сравнению с метаболически нездоровыми пациентами [20].

При ожирении был выявлен избыточной уровень внеклеточного матрикса и фиброз белой жировой ткани [17]. Считается, что в норме жировая ткань является соединительной тканью с низкой плотностью и высокой пластичностью. При развитии ожирения существенно увеличивается содержание коллагеновых волокон в жировой ткани из-за повышения экспрессии нескольких коллагенов. По мере увеличения содержания коллагена общая жесткость жировой ткани также увеличивается, что, вероятно, способствует увеличению ее механической прочности. Содержание коллагена VI в жировой ткани существенно выше, чем других видов коллагена. Результаты экспериментальных исследований подтвердили наличие значительного количества коллагена VI в эпидидимальной, брыжеечной, подкожной и периренальной жировой ткани, что может играть важную роль в физиологии адипоцитов и являться признаком дисрегуляции жировой ткани человека [21].

Таким образом, фиброз жировой ткани

иницируется в ответ на гипертрофию адипоцитов, связанную с ожирением [18].

Вероятно, отмеченные рядом авторов изменения свойств жировой ткани при ожирении и МС объясняют разные значения модуля упругости НОПВЖ, полученные в проведенном нами исследовании.

Заключение

1. У пациентов с МС модуль упругости НОПВЖ статистически значимо выше, чем у здоровых обследованных субъектов.

2. Установлена корреляция умеренной степени между значением модуля упругости НОПВЖ и ИМТ у пациентов с МС.

3. Отсутствует зависимость между показателем модуля упругости НОПВЖ и возрастом как у пациентов с МС, так и среди здоровых обследованных.

4. Не выявлено зависимости модуля упругости околопочечной ВЖТ от величины ультразвукового показателя площади НОПВЖ.

Литература

- Gonçalves, C. G. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors / C. G. Gonçalves, M. J. Glade, M. M. Meguid // *Nutrition*. – 2016 Jan. – Vol. 32, N 1. – P. 14–20.
- Perirenal Fat and Association With Metabolic Risk Factors: The Uberlândia Heart Study / L. Roever [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015 Sep. – Vol. 94, N 38. – P. e1105.
- Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования / В. М. Бондаренко [и др.] // *Вестн. ВГМУ*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 157–165.
- Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии / С. И. Пиманов [и др.] // *Ультразвуковая и функционал. диагностика*. – 2016. – № 4. – С. 59–72.
- WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology / T. Shiina [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2015 May. – Vol. 41, N 5. – P. 1126–1147.
- Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications / R. M. S. Sigrist [et al.] // *Theranostics*. – 2017 Mar. – Vol. 7, N 5. – P. 1303–1329.
- Two-dimensional shear-wave elastography: a new method comparable to acoustic radiation force impulse imaging? / B. Schellhaas [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017 Jun. – Vol. 29, N 6. – P. 723–729.
- Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study / H. Takahashi [et al.] // *Liver Int.* – 2010 Apr. – Vol. 30, N 4. – P. 538–545.
- Sherratt, M. J. Age-Related Tissue Stiffening: Cause and Effect / M. J. Sherratt // *Adv. Wound. Care (New Rochelle)*. – 2013 Feb. – Vol. 2, N 1. – P. 11–17.
- Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti [et al.] // *Circulation*. – 2009 Oct. – Vol. 120, N 16. – P. 1640–1645.
- Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations / G. Ferraioli [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2018 Dec. – Vol. 44, N 12. – P. 2419–2440.
- Schober, P. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation / P. Schober, C. Boer, L. A. Schwarte // *Anesth. Analg.* – 2018 May. – Vol. 126, N 5. – P. 1763–1768.
- Samani, A. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples / A. Samani, J. Zubovits, D. Plewes // *Phys. Med. Biol.* – 2007 Mar. – Vol. 52, N 6. – P. 1565–1576.
- Blüher, M. Adipose tissue dysfunction in obesity / M. Blüher // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2009 Jun. – Vol. 117, N 6. – P. 241–250.
- Dynamics of fat cell turnover in humans / K. L. Spalding [et al.] // *Nature*. – 2008 Jun. – Vol. 453, N 7196. – P. 783–787.
- Crewe, C. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis / C. Crewe, Y. A. An, P. E. Scherer // *J. Clin. Invest.* – 2017 Jan. – Vol. 127, N 1. – P. 74–82.
- A PDGFR α -Mediated Switch toward CD9high Adipocyte Progenitors Controls Obesity-Induced Adipose Tissue Fibrosis / G. Marcelin [et al.] // *Cell. Metab.* – 2017 Mar. – Vol. 25, N 3. – P. 673–685.
- Engin, A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis / A. Engin // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 960. – P. 305–326.
- Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome / A. A. Bremer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011 Nov. – Vol. 96, N 11. – P. E1782–E1788.
- Phillips, C. M. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? / C. M. Phillips, I. J. Perry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013 Oct. – Vol. 98, N 10. – P. E1610–E1619.
- Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI / T. Khan [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2009 Mar. – Vol. 29, N 6. – P. 1575–1591.

Поступила 26.12.2018 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

- Gonçalves CG, Glade MJ, Meguid MM. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*. 2016 Jan;32(1):14-20. doi: 10.1016/j.nut.2015.07.010
- Roever L, Resende ES, Veloso FC, Diniz AL, Penha-Silva N, Casella-Filho A, et al. Perirenal Fat and Association With Metabolic Risk Factors: The Uberlândia Heart Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(38):e1105. doi: 10.1097/MD.0000000000001105
- Bondarenko VM, Marchuk VP, Pimanov SI, Mikhaylova NA, Makarenko EV. Correlation of visceral fat tissue content according to CT data with anthropometric parameters and ultrasound results. *Vestn VGMU*. 2012;11(1):157-65. (In Russ.)
- Pimanov SI, Bondarenko VM, Marchuk VP, Mikhaylova NA, Sapego AL, Makarenko EV. Evaluation of the results of measurement of visceral fat tissue amount in ultrasound and computed tomography. *Ul'trazvukovaia Funktsional Diagnostika*. 2016;(4):59-72. (In Russ.)
- Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015 May;41(5):1126-47. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009
- Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017 Mar;7(5):1303-1329. doi: 10.7150/thno.18650
- Schellhaas B, Strobel D, Wildner D, Goertz RS, Neurath MF, Pfeifer L. Two-dimensional shear-wave elastography: a new method comparable to acoustic radiation force impulse imaging? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun;29(6):723-729. doi: 10.1097/MEG.0000000000000846
- Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, et al. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int*. 2010 Apr;30(4):538-45. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02130.x
- Sherratt MJ. Age-Related Tissue Stiffening: Cause and Effect. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013 Feb;2(1):11-17. doi: 10.1089/wound.2011.0328
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
- Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Dec;44(12):2419-2440. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008
- Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018 May;126(5):1763-1768. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864
- Samani A, Zubovits J, Plewes D. Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples. *Phys Med Biol*. 2007 Mar;52(6):1565-76. doi: 10.1088/0031-9155/52/6/002
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Jun;117(6):241-50. doi: 10.1055/s-0029-1192044
- Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008 Jun;453(7196):783-7. doi: 10.1038/nature06902
- Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest*. 2017 Jan;127(1):74-82. doi: 10.1172/JCI88883
- Marcelin G, Ferreira A, Liu Y, Atlan M, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, et al. A PDGFR α -Mediated Switch toward CD9high Adipocyte Progenitors Controls Obesity-Induced Adipose Tissue Fibrosis. *Cell Metab*. 2017 Mar 7;25(3):673-685. doi: 10.1016/j.cmet.2017.01.010
- Engin A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:305-326. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_13
- Bremer AA, Devaraj S, Afify A, Jialal I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):E1782-8. doi: 10.1210/jc.2011-1577
- Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct;98(10):E1610-9. doi: 10.1210/jc.2013-2038
- Khan T, Muike ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, et al. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol*. 2009 Mar;29(6):1575-91. doi: 10.1128/MCB.01300-08

Submitted 26.12.2018

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Бондаренко В.М. – аспирант кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры терапии №2 факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

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

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

Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК. E-mail: pimanovs@tut.by – Пиманов Сергей Иванович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: pimanovs@tut.by – Sergey I. Pimanov.

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛАССА ОПАСНОСТИ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА ПО ТОКСИЧНОСТИ В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

БОРИС О.А., ИЛЮКОВА И.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 89-98.

THE TECHNIQUE OF DETERMINING THE DANGER CLASS OF INDUSTRIAL WASTES ACCORDING TO THE TOXICITY IN ACUTE EXPERIMENT ON WARM-BLOODED ANIMALS

BORIS O.A., ILYUKOVA I.I.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(3):89-98.

Резюме.

Цель исследования – разработать и апробировать методику определения класса опасности отходов производства по токсичности в остром эксперименте на теплокровных животных. В ходе разработки необходимо определить и обосновать условия пробоподготовки, дозирования пробы, кратность стандартных разведений, а также параметры учета токсических эффектов и на их основе разработать схему оценки и ранжирования отходов производства по классам опасности.

Материалы и методы. Для апробации методики выбрано 12 отходов производства различной консистенции и физико-химических свойств, класс опасности которых уже известен. В ходе апробации группам из 5 животных внутрижелудочно однократно с помощью иглы-зонда вводили фиксированные объемы испытуемых образцов отходов по 3 мл / 200 г массы тела крысы. Стартовое разведение подбирали таким образом, чтобы достичь некоторых токсических эффектов: признаков интоксикации или гибели животных. В зависимости от наличия или отсутствия токсических эффектов другой группе животных вводили разведения с более высокими или более низкими концентрациями отходов, пока не выявится выраженная токсичность или пока не будет наблюдаться отсутствие токсических эффектов при введении пробы без разведения.

Результаты. В результате тестирования различных отходов получено соответствие классов опасности, определенных по разработанной схеме оценки токсичности отходов в остром эксперименте. На основании полученных результатов можно сделать вывод об адекватности условий эксперимента и критериев оценки токсичности отходов производства в результате острого эксперимента на белых крысах при внутрижелудочном введении фиксированных объемов испытуемых проб. Разработанный метод позволяет использовать минимальное количество животных в эксперименте: 5-10 особей для тестирования одного образца отходов.

Ключевые слова: класс опасности отходов, токсичность, отходы производства, оценка токсичности, крысы.

Abstract.

Objectives. To develop and test a method for determining the danger class of industrial wastes according to the toxicity in acute experiment on warm-blooded animals. In the course of development, it is necessary to determine and to substantiate the conditions for sample preparation, sample dosing, the multiplicity of standard dilutions, as well as the parameters for accounting toxic effects, and on the basis of them to develop a scheme for assessing and ranking industrial wastes by hazard classes.

Material and methods. To test the method, 12 industrial wastes of various consistency and physicochemical properties were selected, the hazard class of which is already known. In the course of testing, groups of 5 animals were intragastrically once administered with a needle-probe fixed volumes of test samples of wastes in the dose of 3 ml / 200 g of body weight of the rats. Starting dilution was selected in such a way as to achieve some toxic effects: signs of intoxication or death of

animals. Depending on the presence or absence of toxic effects, the other group of animals was injected dilutions with higher or lower concentrations of wastes, until pronounced toxicity was revealed, or until no toxic effects were observed when the sample was administered without dilution.

Results. After testing various wastes, the correspondence of hazard classes determined according to the developed scheme for assessing the toxicity of wastes in an acute experiment was obtained. On the basis of the obtained results, it can be concluded that the experimental conditions and the criteria for evaluating the toxicity of industrial wastes in an acute experiment on white rats while intragastric administration of fixed volumes of the tested samples are adequate. The developed method enables the use of the minimum number of animals in the experiment: 5-10 individuals for testing one wastes sample.

Key words: hazard class of wastes, toxicity, industrial wastes, toxicity assessment, rats.

Классификация химических веществ по классам опасности для здоровья человека является одним из базовых элементов в ходе токсикологической оценки химических веществ. Величина среднесмертельной дозы, полученная в ходе острого токсикологического эксперимента на теплокровных животных, является основным классификационным параметром, отражающим степень токсичности вещества. Технология проведения острого токсикологического эксперимента классическим методом основана на определении зависимости доза-эффект по гибели животных в результате однократного введения группам животных серии доз изучаемого вещества. Как правило, в каждом эксперименте испытывается от 4 до 10 доз вещества и каждая доза испытывается на 6-10 животных. Таким образом, для получения количественных токсикометрических параметров одного вещества, применяя классический метод исследования, необходимо около 24-100 животных. При обработке результатов острого эксперимента применяется ряд статистических методов: Кербера, Першина, Беренса-Шлоссера, Прозоровского, пробит-анализ по методам Миллера-Тейнтера, Литчфилда и Уилкоксона, компьютерные программы [1]. Экспресс-метод определения среднесмертельной дозы и ее доверительных интервалов по 8-12 наблюдениям, предложенный Б.В. Прозоровским и соавторами, позволяет использовать минимальное количество животных в эксперименте [1].

Оценка токсичности отходов производства с целью их классификации по степени и классам опасности имеет свои особенности. В случае, если химический состав отходов и опасные свойства компонентов известны, их ранжирование по классам опасности проводится расчетным методом. В случае неизвестного состава отходов необходимо проводить экспериментальное опреде-

ление класса опасности. Для оценки токсичности отходов производства в остром эксперименте на позвоночных животных необходимо использовать методологический подход, учитывающий физико-химические свойства отходов, имеющий адекватную токсикометрическую систему оценки, базирующийся на принципах рациональности и универсальности. Приоритетная позиция методологического подхода при разработке методики заключается в минимизации использования животных в эксперименте и соблюдении принципов гуманного отношения. Существующая современная тенденция минимизации использования животных в остром токсикологическом эксперименте находит отражение в применении подхода, который позволяет классифицировать вещество по схеме, оценивая токсические эффекты в заранее заданном диапазоне доз [2, 3, 4]. При использовании такого подхода отсутствует необходимость статистической обработки данных и расчета среднесмертельной дозы, что значительно сокращает количество животных в эксперименте. Как наилучшая альтернатива классическому методу зарекомендовали себя метод фиксированной дозы [3] и метод определения класса острой токсичности [4]. Описанный подход приобретает особую актуальность в случае исследования малоопасных и неопасных химических веществ [2], какими и являются большинство отходов производства, образующихся в Республике Беларусь – около 80% отходов относятся к малоопасным (4 класс опасности) [5].

Многолетний опыт классифицирования отходов по ГОСТ 12.1.007-76 [6] выявил определенные методические трудности. Большинство исследуемых проб отходов невозможно дозировать в мг/кг массы тела животных. Это обусловлено тем, что отходы представляют собой вещества или многокомпонентные смеси неидентифициро-

ванного или частично идентифицированного химического состава. Физические свойства многих отходов, представляющих собой твердые, гелеобразные, пастообразные и прочие субстанции, не позволяют вводить их животным в нативном виде, а только в виде вытяжек. Исследование вытяжек из отходов производства позволяет в полной мере оценить токсичность биодоступных форм потенциально опасных химических соединений.

Цель работы – разработать и апробировать методику определения класса опасности отходов производства по токсичности в остром эксперименте на теплокровных животных.

Разработка основывается на руководящих принципах проведения испытаний [4], рекомендованных Организацией экономического сотрудничества и развития. В ходе разработки необходимо определить отдельные методические подходы к постановке эксперимента, касающиеся условий пробоподготовки, дозирования пробы, кратности стандартных разведений, а также обосновать параметры учета токсических эффектов и на их основе разработать схему оценки и ранжирования отходов производства по классам опасности.

Основное стандартизирующее условие эксперимента – единый объем токсиканта в виде нативного образца отходов или вытяжки, приготовленной в стандартных условиях, обеспечивающих возможность экстракции в растворитель максимально возможного количества всех потенциально токсичных химических компонентов. Стандартизация вводимого объема позволяет проводить адекватное сравнение отходов по степени выраженности токсичности для человека и теплокровных животных без идентификации компонентного состава химических веществ, обладающих биодоступностью.

Выбор стандартных условий пробоподготовки и дозирования проб отходов должен обеспечивать универсальность, адекватность и высокую разрешающую способность метода исследования. Основные факторы, которые необходимо учесть как влияющие на разрешающую способность метода, – это неидентифицированный состав некоторых образцов отходов, токсичность которых в таком случае сложно прогнозировать, низкая биодоступность отдельных токсичных компонентов, слаборастворимых в воде, что определяет широкий диапазон концентраций токсичных веществ в пробе.

Основное условие пробоподготовки – ис-

следование нативных гомогенизированных образцов отходов либо, в случае невозможности введения животным нативного образца, вытяжки из отходов, без разведения или с определенной кратностью разведения. Предпочтительно использовать нативный образец отходов. Введение постоянного объема проб и диапазона разведений, вне зависимости от тестируемых отходов, обеспечивает универсальность метода. Линейка стандартных разведений проб должна охватывать широкий диапазон: кратность от 10 до 1000. Вытяжка из отходов должна быть достаточно насыщенной и обеспечивать максимальную экстракцию всех токсичных химических элементов отходов.

Выборка образцов для апробации методики должна включать отходы, изученные ранее в токсикологических экспериментах, с уже известным классом опасности отходов [7]. Это позволит провести сравнительный анализ классифицирования отходов после оценки в остром эксперименте по вновь разработанной схеме. Сравнение результатов оценки позволит обосновать адекватность условий постановки эксперимента, параметры учета эффектов. Выбор образцов отходов производства для исследований необходимо осуществлять по следующим критериям: различный компонентный состав и консистенция, принадлежность к разным классам опасности.

Материал и методы

Ниже приведена методика с оригинальными подходами.

Фиксированный объем введения испытуемого образца отходов (вытяжки)/разведений – 3,0 мл / 200 г массы тела крысы, что не превышает физиологической вместимости желудка животных. Согласно техническому кодексу установившейся практики [8], максимальный допустимый объем жидкости для внутрижелудочного введения крысе составляет 2,0 мл / 100 г массы тела.

При возможности внутрижелудочного введения исследовали гомогенизированный образец отходов в нативном виде. При приготовлении вытяжек использовали соотношение пробы отходов и растворителя 1 г : 1 мл. В случаях, если такое соотношение получить невозможно, соблюдали иное, обеспечивающее получение насыщенной вытяжки соотношение, например, 1 г : 3 мл, 1 г : 5 мл. Вытяжки выдерживали в течение 3 суток при комнатной температуре ($21 \pm 3^\circ\text{C}$). В течение

всего времени приготовления вытяжки периодически встряхивали и перемешивали. Готовые вытяжки сливали и использовали для тестирования. Из отходов, представляющих собой водорастворимые субстанции (например, порошок), готовили водные растворы, используя соотношение 1 г:1 мл, выдерживали до полного растворения и использовали для тестирования. Концентрацию водородных ионов образцов отходов и вытяжек определяли с помощью рН-метра HANNA рН-211-02 (Венгрия). Из отходов в нативном виде либо вытяжки готовили стандартные разведения с дистиллированной водой, соблюдая соотношения: объем образца отходов (вытяжка) / дистиллированная вода – 1 мл : 10 мл; 1 мл : 100 мл; 1 мл : 1000 мл.

При выборе животных учитывалось устойчивое положение о предпочтительном использовании в эксперименте белых рандомбредных крыс-самок [2, 3]. Для экспериментов отбирали здоровых половозрелых особей (самок) массой 180-220 г и формировали в опытные группы по 5 животных. Перед внутрижелудочным введением животных ограничивали в пище без ограничения питья. Животных помечали для идентификации и регистрировали их массу тела.

В ходе каждого эксперимента группе из 5 животных внутрижелудочно однократно с помощью иглы-зонда вводили фиксированные объемы испытуемого образца отходов (вытяжки)/разведений по 3 мл / 200 г массы тела крысы. Стартовое разведение подбирали таким образом, чтобы при первом введении наблюдались некоторые токсические эффекты: признаки интоксикации или гибель животных. Если в результате первого введения невозможно отклассифицировать образец отходов, далее другой группе животных вводят разведения с более высокими или более низкими концентрациями. Процедура продолжается до тех пор, пока дозировка не выявит выраженную токсичность, а также до тех пор, пока не будет наблюдаться отсутствие токсических эффектов при введении пробы в нативном виде или вытяжки 1 г : 1 мл. Временной интервал между введением каждой последующей дозы должен быть достаточным, чтобы установить токсические эффекты от введения предыдущей дозы и определяется наступлением, продолжительностью и тяжестью признаков токсичности. Введение второй группе животных необходимо отложить до того момента, когда появится уверенность в выживании животных первой группы.

Рекомендуемые разведения для стартового введения животным в зависимости от предполагаемого класса опасности отходов: 4 класс – без разведения; 3 класс – разведение 1:10; 2 класс – разведение 1:100; 1 класс – разведение 1:1000.

Рекомендуемый период наблюдения 14 дней. При наблюдении за подопытными животными необходимо регистрировать их поведение, состояние, внешний вид, наличие аппетита, уровень водопотребления, степень проявления реакции на внешние раздражители. Регистрируются наличие рвоты, видимые кровоизлияния, частота дыхания, мышечные подергивания, тремор, судороги, парезы, параличи, температура тела, окраска ушей, конечностей, глаз, развитие наркотического или коматозного состояния и других симптомов интоксикации [4]. Оценка реакций на введение отходов и отнесение их к определенному классу опасности проводится по разработанной схеме, приведенной на рисунках 1, 2. Интерпретация сомнительных случаев проявления токсичности, таких как кратковременные токсические эффекты с быстрым восстановлением, слабо выраженные признаки интоксикации или признаки интоксикации, наблюдаемые у одного животного из группы, требует подтверждения в эксперименте с более высокими концентрациями исследуемых отходов. В случае получения выраженных токсических эффектов, например гибель на определенном этапе исследования, рекомендовано провести эксперимент с более низкими концентрациями исследуемых отходов, чтобы удостовериться в отсутствии более выраженной токсичности отходов перед тем, как их окончательно классифицировать.

Всего для апробации методики отобрано 12 образцов отходов производства 1-го, 2-го, 3-го, 4-го классов опасности по опасному свойству «токсичность».

Растворы цианидсодержащие (1 класс опасности отходов). Состав: кальций, магний, сульфаты, цианиды, тиоцианаты, вода. Образец отходов относится к 1 классу опасности отходов и представляет собой бесцветную жидкость, рН образца – 7,1. При приготовлении стандартного разведения нативный гомогенизированный образец отходов разводили дистиллированной водой в объемном соотношении 1:1000.

Шламы гальванические медьсодержащие (2 класс опасности отходов). Состав: медь – около 40%, железо – около 3%, кальций, свинец, никель, хром, цинк – менее 1%, вода – около 56%.

Образец отходов представляет собой жидкую пастообразную массу, рН образца – 3,8. При приготовлении стандартного разведения нативный гомогенизированный образец отходов разводили 1,0% крахмальным клейстером, приготовленным на дистиллированной воде, соблюдая объемное соотношение 1:100.

Растворы проявителей (2 класс опасности отходов). В состав входит сульфит натрия безводный, метол, гидрохинон, вода и прочее. Образец отходов образовался в результате проявки рентгеновской пленки, представляет собой жидкость, рН образца отходов – 8,0. При приготовлении стандартного разведения нативный гомогенизированный образец отходов разводили дистиллированной водой в объемном соотношении 1:100.

Калий двуххромовокислый (2 класс опасности). Образец отходов представляет собой кристаллический порошок ярко-оранжевого цвета, рН образца – 4,18. Из нативного гомогенизированного образца отходов готовили раствор с дистиллированной водой, используя соотношение пробы отходов и растворителя 1 г : 1 мл. При приготовлении стандартного разведения раствор разводили дистиллированной водой в объемном соотношении 1:100.

Осадки очистных сооружений гальванических производств (3 класс опасности отходов). Отходы образовались в результате процессов: цинкование, лужение, покрытие олово-висмут, никелирование, меднение, покрытие олово-свинец, травление меди. Образец отходов представляет собой жидкую массу (влажность 93,7%), содержит медь, цинк, никель, кадмий, свинец, марганец, железо, хром, рН образца – 7,8. При приготовлении стандартного разведения нативный гомогенизированный образец отходов разводили дистиллированной водой в объемном соотношении 1:10.

Отходы от очистки гидрофильтров (3 класс опасности отходов) образуются в результате мокрой очистки воздуха от окрасочного аэрозоля в окрасочных камерах в виде шлама темно-серого цвета, в состав которого входит краска, коагулянт, флокулянт и прочее. Для стартового введения использовали вытяжку без разведения, которую готовили из нативного гомогенизированного образца отходов, используя соотношение пробы отходов и дистиллированной воды 1 г : 1 мл, выдерживали трое суток при комнатной температуре. Для второго введения готовили стандартное разведение вытяжки с дистиллированной водой в

объемном соотношении 1:10.

Циклогексанон (3 класс опасности отходов) представляет собой бесцветную маслянистую жидкость с характерным запахом. Для стартового введения готовили стандартное разведение нативного образца с дистиллированной водой в объемном соотношении 1:10. При втором введении использовали нативный гомогенизированный образец отходов без разведения.

Золошлаковые отходы от сжигания трупов животных, медицинских отходов (4 класс опасности отходов) представляют собой пепел серого цвета с примесью костных останков животных, оплавленного металла и стекла. Отходы содержат хром, никель, свинец. Из нативного гомогенизированного образца отходов готовили трехсуточную вытяжку в дистиллированную воду, используя соотношение пробы отходов и дистиллированной воды 1 г : 5 мл.

Капролактаманная вода производства полиамида-6 первичного (4 класс опасности отходов). В ходе эксперимента нативный гомогенизированный образец отходов вводили группе из 5 животных внутрижелудочно однократно с помощью иглы-зонда в объеме 3 мл / 200 г массы тела крысы.

Отходы глазури (4 класс опасности отходов) образуются при глазуровке изразцов и керамических изделий. Образец отходов содержит: хром 14,0 мг/кг, свинец 20,0 мг/кг, марганец 16,0 мг/кг. Из нативного гомогенизированного образца отходов готовили трехсуточную вытяжку в дистиллированную воду, используя соотношение пробы отходов и дистиллированной воды 1 г : 1 мл.

Шлам гидropескоструйных аппаратов (4 класс опасности отходов) образуется в процессе гидроабразивной резки металлов. В состав отходов входит абразивный песок 92%, стальная пыль 2%, вода 6%. Образец отходов содержит: цинк 14,0 мг/кг, медь 18,0 мг/кг, никель 8,2 мг/кг, хром 15,3 мг/кг, свинец 4,34 мг/кг, марганец 81,0 мг/кг. Из нативного гомогенизированного образца отходов готовили трехсуточную вытяжку в дистиллированную воду, используя соотношение пробы отходов и дистиллированной воды 1 г : 3 мл.

Осадки очистки химзагрязненных сточных вод на очистных сооружениях (4 класс опасности отходов) представляют собой черную пастообразную неоднородную массу, образуются в процессе очистки химзагрязненных в процессе выработки и крашения сточных вод предприятия. Образец отходов содержит: хром 7908,65 мг/кг, свинец 2,98 мг/кг, мышьяк 25,05 мг/кг. Из натив-

ного гомогенизированного образца отходов готовили трехсуточную вытяжку в дистиллированную воду, используя соотношение пробы отходов и дистиллированной воды 1 г : 1 мл.

Подготовленные пробы образцов/вытяжек исследовались по описанной в данном разделе методике.

Результаты

В результате апробации методики установлено, что внутрижелудочное введение отходов – растворы цианидсодержащие – белым крысам вызвало гибель 3-х животных в течение 4-х часов. При этом у 2-х выживших животных группы наблюдали признаки интоксикации, регистрировали изменения в поведении в виде вялости, снижении двигательной активности в первый день после введения. Согласно схеме классификации (рис. 1) получен результат А, значит, образец отходов относится к 1 классу опасности (чрезвычайно опасные отходы).

Внутрижелудочное введение отходов – шламы гальванические медьсодержащие – в разведении с дистиллированной водой 1:100 белым крысам вызвало гибель 1-го животного на 2-е сутки. При этом у 3-х животных данной группы наблюдали признаки интоксикации, регистрировали изменения в поведении в виде вялости, снижении двигательной активности в течение двух суток после введения. В ответ на введение отходов растворов проявителей наблюдали признаки интоксикации у 2-х животных из 5-ти. В течение первых 3-х дней наблюдения регистрировали изменения в поведении, внешнем виде, аппетите, степени проявления реакций на внешние раздражители в виде вялости, заторможенности. Гибели животных не зарегистрировано. Отходы калия двуххромовокислого в виде раствора в разведении 1:100 вызвал признаки интоксикации у 5-и животных. В течение первых 2-х дней наблюдения регистрировали изменения в поведении, внешнем виде, аппетите, степени проявления реакций на внешние раздражители в виде вялости, заторможенности. Зарегистрирована гибель 1 животного на 2-ой день. Согласно схеме классификации (рис. 1) на всех трех образцах отходов получен результат В. Таким образом, исследованные образцы отходов – шламы гальванические медьсодержащие, растворы проявителей, калий двуххромовокислый – относятся ко 2 классу опасности (высокоопасные отходы).

В ответ на внутрижелудочное введение осадков очистных сооружений гальванических производств наблюдали признаки интоксикации у 5-ти животных. В течение первого дня наблюдения регистрировали изменения в поведении, внешнем виде (взъерошенная шерсть), степени проявления реакций на внешние раздражители в виде вялости. Гибели животных не зарегистрировано. Стартовое введение вытяжки из нативного образца отходов от очистки гидрофильтров (1 г : 1 мл) без разведения вызвало гибель 2-х животных из 5-ти, а также признаки интоксикации у всех животных – степень выраженности токсических эффектов – А. Согласно схеме классификации (рис. 2), рекомендуется удостовериться в отсутствии более выраженной токсичности, используя менее концентрированные разведения проб отходов. Второе введение стандартного разведения вытяжки 1:10 из отходов от очистки гидрофильтров также вызвало признаки интоксикации у 5-и животных. В течение первого дня наблюдения регистрировали изменения в поведении, внешнем виде (взъерошенная шерсть), степени проявления реакций на внешние раздражители в виде вялости. Зарегистрирована гибель 1 животного на 2-ой день. Степень выраженности токсических эффектов – В. Отходы циклогексана в результате стартового введения в виде разведения 1:10 вызывали признаки интоксикации у 5-и животных сразу после введения. Наблюдали кратковременные проявления наркотического действия циклогексана, нарушение равновесия, походки, сонливость. Однако все животные полностью восстановились спустя 2 часа после введения. Степень выраженности токсических эффектов – В. Стоит отметить, что интерпретация кратковременных токсических эффектов с быстрым восстановлением требует подтверждения на более высоких концентрациях вещества. Согласно схеме классификации, необходимо исследовать отходы без разведения (рис. 2). В результате второго введения отходов циклогексана в виде нативного образца зарегистрирована гибель всех 5-ти животных через 4 часа после введения. При этом сразу после введения наблюдали наркотическое и снотворное действие циклогексана – боковое положение тела у животных, учащенное дыхание, тахикардию, одышку. Степень выраженности токсических эффектов – А. Согласно схеме классификации (рис. 2), образцы отходов – осадки очистных сооружений гальванических производств, отходы от очистки гидрофильтров,

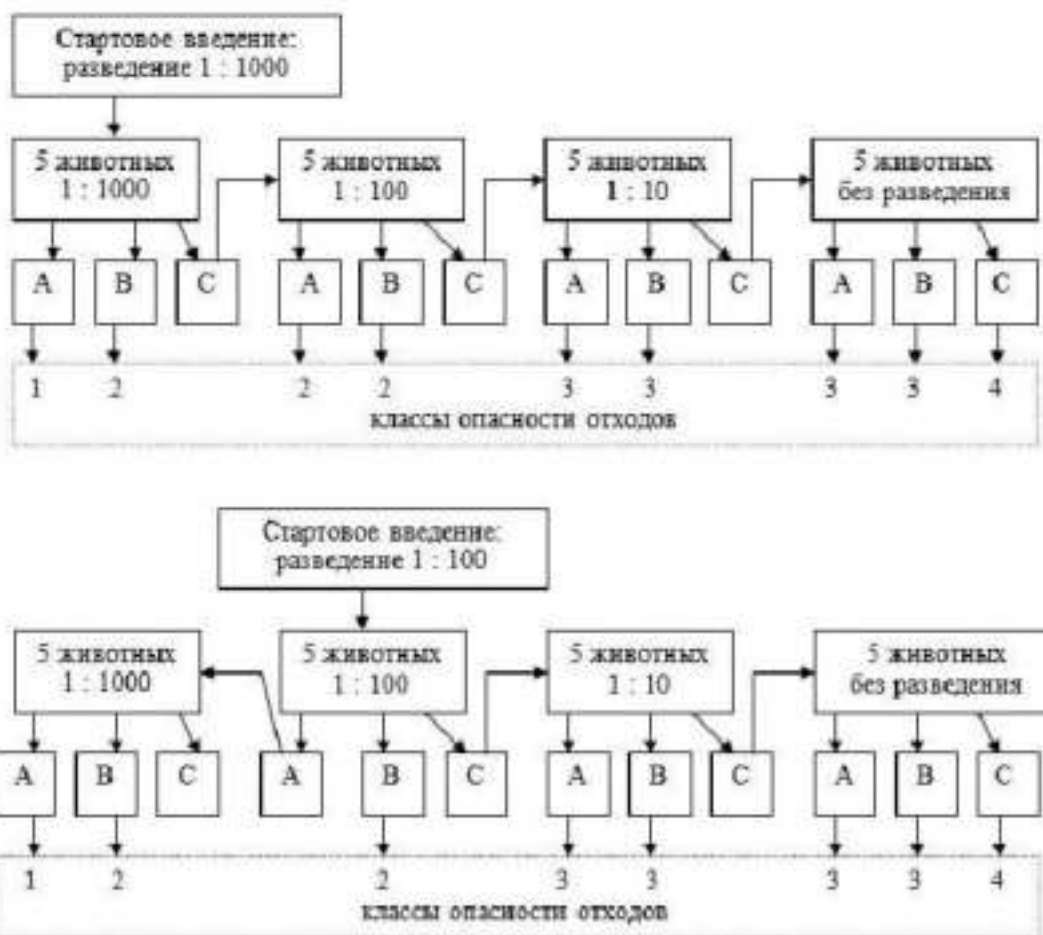


Рисунок 1 – Схема классификации отходов по токсичности на крысах в остром эксперименте при внутрижелудочном введении. Вводимый объем составляет 3 мл/200 г массы тела:

А – гибель 2-х и более животных; В – гибель 1 животного (не более) и/или 1 животное и более с признаками интоксикации; С – отсутствие токсических эффектов.

отходы циклогексанона – относятся к 3 классу опасности (умеренно опасные отходы).

Внутрижелудочное введение образцов отходов, относящихся к 4-му классу опасности: золошлаковых отходов от сжигания трупов животных, медицинских отходов, отходов капролактанной воды производства полиамида-6 первичного, отходов глазури, шлама гидропескоструйных аппаратов, осадков очистки химзагрязненных сточных вод на очистных сооружениях – не вызвало гибели животных и токсических эффектов. В течение всего 14-дневного периода наблюдения отсутствовали признаки интоксикации, не регистрировали изменений в поведении, состоянии, внешнем виде, аппетите, степени проявления реакций на внешние раздражители. Степень выраженности токсических эффектов – С. Согласно схеме классификации (рис. 2), образцы отходов относятся к 4 классу опасности (малоопасные отходы).

Обсуждение

Результаты ранжирования по классам опасности исследованных отходов производства по разработанной схеме классификации (рис. 1, 2) демонстрируют соответствие классов опасности в 100% случаев. На основании результатов, полученных в ходе апробации методики, можно сделать вывод об адекватности предложенных критериев оценки токсичности отходов производства в результате острого эксперимента на белых крысах при внутрижелудочном введении фиксированных объемов испытуемых проб отходов. Разработанная схема оценки реакций на введение отходов учитывает различные проявления токсических эффектов.

Рациональные условия пробоподготовки обеспечивают максимальную биодоступность всех токсичных веществ отходов и при этом возможность введения проб отходов различной кон-

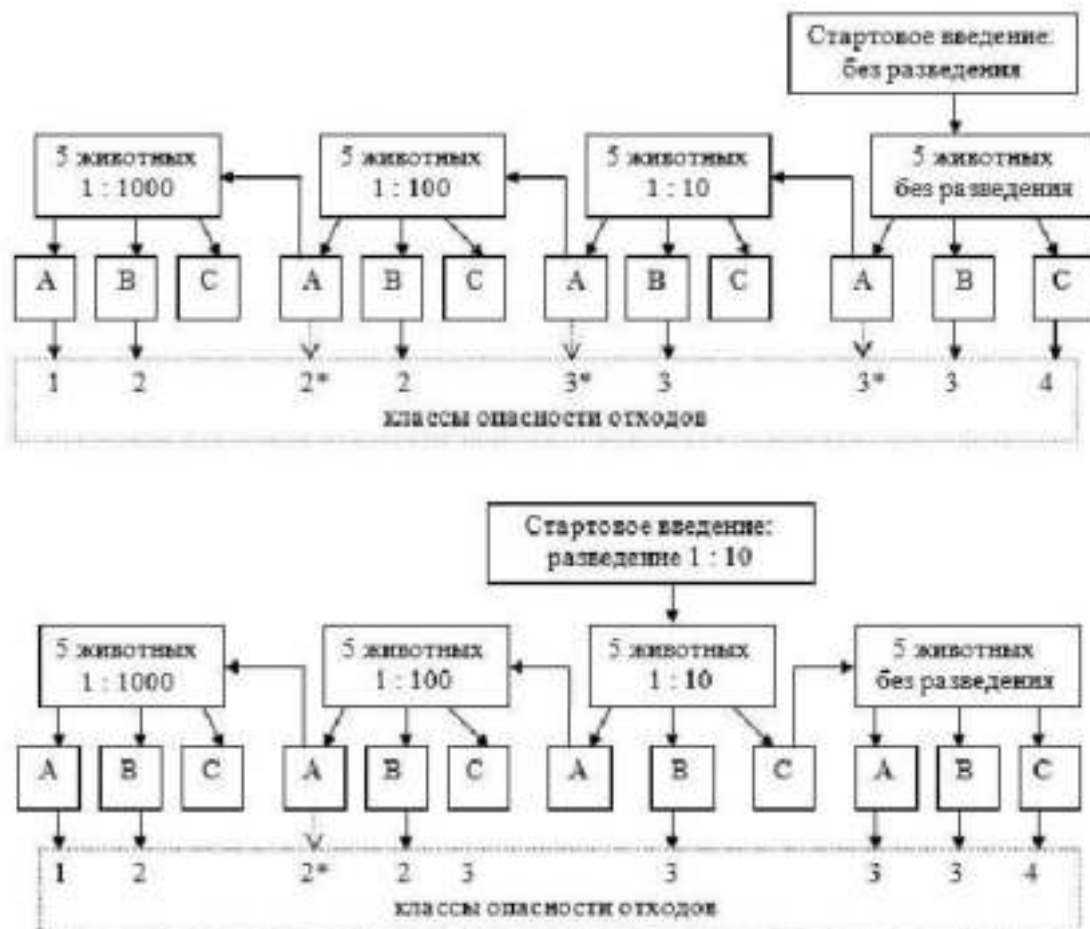


Рисунок 2 – Схема классификации отходов по токсичности на крысах в остром эксперименте при внутрижелудочном введении (продолжение): А – гибель 2-х и более животных; В – гибель 1 животного (не более) и/или 1 животное и более с признаками интоксикации; С – отсутствие токсических эффектов. Примечание: * – рекомендуется удостовериться в отсутствии более выраженной токсичности, используя менее концентрированные разведения проб отходов. В случае наблюдения слабовыраженных токсических эффектов с быстрым восстановлением рекомендуется протестировать более высокие концентрации проб отходов.

систенции в виде вытяжек или в нативном виде.

Стандартизирующими параметрами, обеспечивающими универсальность методики, являются: дозирование проб в мл на массу тела; введение фиксированного объема пробы 3,0 мл/200 г массы тела крысы; использование серии стандартных разведений с дистиллированной водой; использование классификации, основанной на учете токсических эффектов.

Разработанная методика позволяет использовать минимальное количество животных в эксперименте. Как демонстрирует апробация методики, в 10 из 12 случаев удавалось классифицировать отходы по результатам стартового введения, используя 5 животных в эксперименте. В двух случаях отходы были классифицированы в резуль-

тате второго введения проб в экспериментах на 10 животных. Таким образом, примененный методологический подход позволяет тестировать один образец отходов на 5-10 животных. Минимизация использования животных в эксперименте – одно из основных международных требований в современной профилактической токсикологии.

Существенным преимуществом классифицирования отходов по предложенной схеме (рис. 1, 2) является отсутствие статистической обработки результатов.

Заключение

Таким образом, разработана методика изучения острой токсичности отходов производства

на теплокровных животных при внутрижелудочном введении фиксированных объемов испытуемых проб и обоснованы объективные параметры учета эффекта для ранжирования отходов по классам опасности. Апробация методики на 12 отходах производства подтверждает возможность объективного определения токсичности отходов производства, а также ее рациональность, универсальность и адекватность.

Литература

1. Криштопенко, С. В. Доза-эффект / С. В. Криштопенко, М. С. Тихов, Е. Б. Попова. – М. : Медицина, 2008. – 288 с.
2. Согласованная на глобальном уровне система классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС) [Электронный ресурс] / ООН. – 6-е пересмотр. изд. – Нью-Йорк ; Женева, 2015. – Режим доступа: <https://read.un-ilibrary.org/transportation-and-public-safety/4e868e57-ru#page1>. – Дата доступа: 24.04.2018.
3. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure : [Electronic resource] : test 420, adopted 17th December 2001// OECD Guideline for testing of chemicals. Section 4 : Health effects. – Mode of access: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264070943-en.pdf?expires=1549436140&id=id&accname=guest&checksum=B6EB0A67FC32519B6E7E455DFAD86C2D>. – Date of access: 06.02.2019.

4. Acute Oral toxicity – Acute Toxic Class Method : [Electronic resource] : test 423, adopted 17th December 2001 // OECD Guideline for testing of chemicals. Section 4 : Health effects. – Mode of access: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071001-en.pdf?expires=1549436380&id=id&accname=guest&checksum=9FB025C089A31C3F0A9474E5C8107116>. – Date of access: 06.02.2019.
5. Структура образования отходов производства по классам опасности в Республике Беларусь в 2017 году [Электронный ресурс] / Нац. Стат. Комитет Респ. Беларусь. – Режим доступа: http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/makroekonomika-i-okruzhayushchaya-sreda/okruzhayushchaya-sreda/sovmestnaya-sistema-ekologicheskoi-informatsii2/i-othody/i-2-upravlenie-opasnymi-othodami/index.php?sphrase_id=591105. – Дата доступа: 05.06.2019.
6. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности : ГОСТ 12.1.007-76. – Введ. 1977–01–01. – М. : Стандартинформ, 2007. – 8 с.
7. Классификатор отходов, образующихся в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : постановлением Минприроды Респ. Беларусь, 8 нояб. 2007 г., № 85 : в ред. постановлений Минприроды от 30.06.2009 г., № 48; от 31.12.2010 г., № 63; от 07.03.2012 г., № 8 // КонсультантПлюс. Справочная правовая система / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2019.
8. Надлежащая лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040). – Введ. 2008–05–01. – Изд. офиц. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – IV, 35 с.

Поступила 08.02.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Krishtopenko SV, Tikhov MS, Popova EB. Dose effect. Moscow, RF: Meditsina; 2008. 288 p. (In Russ.)
2. OON. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) [Elektronnyi resurs]. 6-e peresmotr izd. N'iu-Iork; Zheneva; 2015. Rezhim dostupa: <https://read.un-ilibrary.org/transportation-and-public-safety/4e868e57-ru#page1>. Data dostupa: 24.04.2018. (In Russ.)
3. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure: test 420, adopted 17th December 2001. OECD Guideline for testing of chemicals. Section 4: Health effects. Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264070943-en.pdf?expires=1549436140&id=id&accname=guest&checksum=B6EB0A67FC32519B6E7E455DFAD86C2D> [Accessed 6th Feb 2019].
4. Acute Oral toxicity – Acute Toxic Class Method: test 423, adopted 17th December 2001. OECD Guideline for testing of chemicals. Section 4: Health effects. Available from: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071001-en.pdf?expires=1549436380&id=id&accname=guest&checksum=9FB025C089A31C3F0A9474E5C8107116> [Accessed

6th Feb 2019].

5. Nats Stat Komitet Resp Belarus'. Structure of production waste generation by hazard class in the Republic of Belarus in 2017 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/makroekonomika-i-okruzhayushchaya-sreda/okruzhayushchaya-sreda/sovmestnaya-sistema-ekologicheskoi-informatsii2/i-othody/i-2-upravlenie-opasnymi-othodami/index.php?sphrase_id=591105. Data dostupa: 05.06.2019. (In Russ.)
6. Harmful substances. Classification and general safety requirements: GOST 12.1.007-76. Vved 1977–01–01. Moscow, RF: Standartinform; 2007. 8 p. (In Russ.)
7. Classifier of waste generated in the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]: postanovleniem Minprirody Resp Belarus', 8 noiab 2007 g., № 85: v red. postanovlenii Minprirody ot 30.06.2009 g., № 48; ot 31.12.2010 g., № 63; ot 07.03.2012 g., № 8. OOO «JurSpektr», Nats Tsentr Pravovoi Inform Resp. Belarus'. Konsul'tantPlus. Spravochnaia pravovaia sistema. Minsk, RB; 2019. (In Russ.)
8. Good laboratory practice: TKP 125-2008 (02040). Vved 2008–05–01. Izd ofits. Minsk, RB: M-vo zdravoookhraneniia Resp Belarus'; 2008. IV, 35 p. (In Russ.)

Submitted 08.02.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Борис О.А. – научный сотрудник лаборатории профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6245-9250>;

Ильюкова И.И. – к.м.н., заведующая лабораторией профилактической и экологической токсикологии, Научно-практический центр гигиены.

Information about authors:

Boris O.A. – research officer of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, , Scientific-Practical Centre of Hygiene,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6245-9250>;

Ilyukova I.I. – Candidate of Medical Sciences, head of the Preventive & Ecological Toxicology Laboratory, Scientific-Practical Centre of Hygiene.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Научно-практический центр гигиены, лаборатория профилактической и экологической токсикологии. E-mail: olgaboris88@gmail.com – Борис Ольга Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220012, Minsk, 8 Akademicheskaya str., Scientific-Practical Centre of Hygiene, Preventive & Ecological Toxicology Laboratory. E-mail: olgaboris88@gmail.com – Olga A. Boris.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ МЕТОДОВ ЭСТЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ 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, №3. – С. 99-105.

ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF THE INTRODUCTION OF METHODS OF DEVITALIZED TEETH AESTHETIC TREATMENT

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(3):99-105.

Резюме.

Повышение качества выполнения реставраций зубов – наиболее приоритетное направление развития в терапевтической стоматологии.

Цель исследования – оценить эффективность клинического внедрения разработанных методов эстетического лечения депульпированных зубов.

Материал и методы. Провели сравнительные клинические исследования качества и цветового соответствия 520 реставраций депульпированных зубов, выполненных у 500 пациентов мужского и женского пола в период 2014-2019 гг. В рамках клинического исследования дополнительно оценили эффективность отбеливания зубов, прошедших эндодонтическое лечение, исследовали 194 зуба у 190 пациентов.

Результаты клинической оценки эстетических конструкций показали, что доля реставраций, выполненных с применением разработанных нами новых способов эстетического восстановления депульпированных зубов в период 2017-2019 гг., оцененных как отличный результат лечения, составила 84,60%; как хороший – 15,40%. Оценка конструкций, выполненных до внедрения разработанных методов в период 2014-2016 гг., показала, что 47,69% из них были отмечены как отличные, 22,31% – как хорошие; 10,77% работ были оценены как удовлетворительные, но требующие коррекции и 19,23% - как неудовлетворительные, требующие замены ($p < 0,01$). В ходе исследований при оценке эффективности отбеливания депульпированных зубов было выделено 3 группы. В 1-ой группе – после отбеливания произошло полное восстановление цвета и флуоресцентных свойств депульпированных зубов в 37,11% случаев. Во 2-ой группе – после проведенного отбеливания цвет и флуоресценция депульпированных зубов восстановились частично – 35,05%. В 3-ей группе цвет и флуоресцирующие свойства депульпированных зубов после отбеливания не восстановились в 27,84% случаев.

Заключение. Эффективность клинического внедрения предложенных способов эстетического восстановления депульпированных зубов с дефектами твердых тканей составила 19,23%, что позволило снизить количество неудовлетворительных пломб, улучшить качество изготовления эстетических конструкций, максимально приблизив их к естественным зубам.

Ключевые слова: реставрация, эстетический индекс качества, отбеливание, депульпированный зуб.

Abstract.

Improving the quality of dental restorations is the most significant direction of development in conservative dentistry.

Objectives. To evaluate the effectiveness of the clinical implementation of the developed methods of aesthetic treatment of devitalized teeth.

Material and methods. Comparative clinical studies of the quality and color conformity of 520 restorations of devitalized teeth performed in 500 male and female patients over the period 2014-2019 were conducted. Within the framework of

a clinical study, the effectiveness of teeth whitening after endodontic treatment was further evaluated, 194 teeth were examined in 190 patients.

Results. Clinical evaluation of aesthetic structures showed that the proportion of restorations performed using the new methods of aesthetic restoration of devitalized teeth developed by us was estimated in 84.8% of cases as an excellent result of treatment, in 15.2% as good. The evaluation of constructions performed prior to the introduction of the developed methods over the period 2014-2016 showed that 47.69% of them were noted as excellent, 22.31% – as good; 10.77% of works were assessed as satisfactory, but requiring correction, and 19.23% as unsatisfactory, requiring replacement ($p < 0.01$). In the course of research, on evaluating the effectiveness of devitalized teeth whitening, 3 groups were identified. In the 1st group after whitening, there was a complete restoration of the color and fluorescent properties of the devitalized teeth in 37.11% of cases. In the 2nd group after whitening, the color and fluorescence of the devitalized teeth recovered partially, this happened in 35.05%. In the 3rd group of teeth the color and fluorescent properties of the devitalized teeth after whitening did not recover in 27.84% of cases.

Conclusions. The effectiveness of the clinical implementation of the proposed methods of aesthetic restoration of devitalized teeth with defects in the hard tissues made up 19.23%, which enabled the reduction in the number of unsatisfactory fillings, the improvement in the quality of aesthetic structures production, maximally approximating them to the natural teeth.

Key words: restoration, aesthetic quality index, whitening, devitalized tooth.

Повышение качества выполнения реставраций зубов – наиболее приоритетное направление развития в терапевтической стоматологии. Эстетическая реставрация – это не только устранение дефекта твердых тканей зуба, но и воспроизведение его индивидуальных особенностей и формы, коррекция прозрачности, цвета и возрастных элементов, введение зубов в гармоничную окклюзию. Важным аспектом при достижении качества эстетической реставрации является правильный выбор методов и средств для их выполнения. Многообразие «авторских методик» и потока информации привело к тому, что специалисту стало труднее делать правильный выбор в пользу какого-то конкретного метода лечения [1-7].

Наиболее распространенным и широко используемым методом устранения изменений в цвете девитальных зубов после проведенного эндодонтического лечения, а также восстановления формы и индивидуальных параметров зуба долгое время оставалось ортопедическое лечение с использованием металлокерамических и цельнокерамических коронок. Однако появление большого выбора современных композиционных стоматологических материалов с хорошими эстетическими и «рабочими» свойствами позволило конкурировать с ортопедическими способами лечения, где обширное препарирование твердых тканей зуба не всегда является оправданным [8-12]. Поэтому актуальным является разработка и внедрение в практику новых научно-обоснованных способов эстетического восстановления депульпированных, измененных в цвете зубов с учетом клинической ситуации, с целью улучше-

ния качества эстетических реставраций в стоматологии посредством дифференцированного выбора методов и средств лечения.

Цель исследования – оценить эффективность клинического применения разработанных методов эстетического восстановления депульпированных зубов.

Материал и методы

Для оценки эффективности клинического применения разработанных на кафедре терапевтической стоматологии БелМАПО способов эстетического восстановления депульпированных зубов было проведено сравнение результатов лечения до и после их внедрения. Проводили сравнительные клинические исследования качества цветового соответствия 520 реставраций депульпированных зубов, выполненных у 500 пациентов мужского и женского пола в период 2014-2019 гг. При этом лечение включало: отбеливание зубов; восстановление оптических свойств зуба, в том числе флуоресценции; выявление трещин зубов; изготовление виниров, нейтрализующих цвет и оттенок депульпированного зуба; реставрации, корректирующие размер, форму зуба и его положение в зубном ряду; применение внутриканальных стекловолоконных штифтов, окрашенных в розовый цвет для имитации цвета пульпы. При неудовлетворительном результате отбеливания – отсутствии или частичном изменении цвета, а также наличии дефектов кариозного и некариозного происхождения изготавливали эстетические реставрации с применением разработанного

нами дифференцированного подхода к эстетическому лечению депульпированных зубов [13].

В рамках клинического исследования эффективности применения отбеливания зубов, прошедших эндодонтическое лечение, с целью восстановления их цвета и флуоресценции было проведено отбеливание 194 зубов у 190 пациентов. Средний возраст пациентов составил $34,6 \pm 8,2$ года. 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 проводили с использованием программы STATISTICA 8.0. Для оценки достоверности полученных различий использовали тест χ^2 Пирсона.

Внутрикоронковое отбеливание было выполнено у 194 депульпированных зубов. В ходе исследований при оценке эффективности полученных клинических результатов отбеливания было выделено 3 группы:

В 1-ой группе после отбеливания произошло полное восстановление цвета и флуоресцентных свойств депульпированных зубов до искомых оптических параметров соседнего или симметричного зуба – 72 зуба (37,11%).

Во 2-ой группе после проведенного отбеливания цвет и флуоресценция депульпированных зубов восстановились частично у 68 зубов (35,05%).

В 3-ей группе зубов цвет и флуоресцирующие свойства депульпированных зубов после отбеливания не восстановились у 54 зубов (27,84%).

Поэтому в ходе продолжения эстетического лечения зубов пациентам второй и третьей групп, имеющих пигментацию и насыщенное окрашивание коронковой части девитальных зубов, изготавливали цветнейтрализующие виниры.

При необходимости корректировали форму и размеры, воссоздавали индивидуальные особенности зуба, прозрачность режущего края и флуоресцентные свойства, изменяли положение в зубном ряду в соответствии с разработанными нами методами эстетического лечения [13].

Для оценки эффективности клинического применения предложенных методов эстетического восстановления депульпированных измененных в цвете зубов были изучены цветовые параметры и форма 520 эстетических реставраций сразу после их изготовления, используя эстетический индекс качества (ЭИК) [14].

Оценка качества изготовленной конструк-

ции по ЭИК включала исследование размеров зуба и его геометрической формы; оценку признаков принадлежности зуба к стороне и рельефа вестибулярной поверхности; соответствие формы режущего края, а также типа прозрачности зуба и его цвета; некоторых индивидуальных особенностей поверхности (флюороз, пятна и борозды при гипоплазии и др.). На последнем этапе оценки формы определяли флуоресценцию депульпированных зубов.

После завершения работы изготовленную эстетическую реставрацию оценивали по всем критериям. Оценку выставляли отдельно по каждому параметру и рассчитывали эстетический индекс качества.

Результаты и обсуждение

Реставрации были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 260 работ, выполненных нами с 2014 г. по 2016 г. Во второй группе эстетическое лечение 260 депульпированных зубов проводили в период с 2017 г. по 2019 г. с учетом разработанных нами методов эстетического восстановления.

Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность предварительно проведенного отбеливания депульпированных зубов. Восстановить оттенки цвета и флуоресцентные свойства с применением только метода отбеливания удалось у 72 зубов (37,11%). При частичном отбеливании 68 зубов (35,05% случаев) на втором этапе лечения изготавливали цветнейтрализующие виниры, имеющие минимальную толщину и высокий эстетический эффект. Следует отметить, что такие виниры скрывают цвет зуба даже после 5-летнего срока наблюдения, когда цвет депульпированного зуба начинает изменяться в сторону потемнения вследствие диффузии пигмента из дентина.

После неоднократных попыток отбелить измененные в цвете депульпированные тетрациклиновые зубы и зубы, запломбированные резорцин-формалиновой пастой (процент неудач из 54 неотбеленных зубов составил 98,9%), мы перестали применять их отбеливание. Методом выбора при такой клинической ситуации были виниры или коронки.

Результаты клинической оценки реставраций, выполненных в период 2014-2016 гг., свидетельствуют о том, что среднее значение их эстетического индекса качества находилось в

пределах $0,79 \pm 0,02$, при этом минимальная оценка составляла $0,57$, максимальная – $0,96$. То есть в группе реставраций, выполненных в этот период, были как неудовлетворительные результаты выполненного эстетического лечения, которые требовали переделки, так и удовлетворительные, хорошие и отличные работы. Анализ оценки качества конструкций, которые были изготовлены в период 2017-2019 гг., выявил, что среднее значение эстетического индекса качества было $0,96 \pm 0,02$, а его границы находились в пределах от $0,81$ до $1,0$, что соответствует хорошему и отличному результатам лечения. Анализ данных о достоверности различий качества всех выполненных эстетических реставраций показал, что по всем параметрам конструкции, изготовленные в период 2017-2019 гг. с применением разработанных методов эстетического восстановления депульпированных зубов и дифференцированным подходом к каждому пациенту, были лучше, чем в период 2014-2016 гг. Для оценки достоверности полученных различий использовали тест χ^2 для таблиц $m \times n$ при уровне значимости $\alpha = 0,01$ (p -значение – $2,2 \times 10^{-16}$). Для случаев мно-

жественных тестов применялась поправка по Бонферрони. Оценка результатов качества выполненных реставраций в баллах представлена в таблице 1.

Интерпретация эстетического индекса качества показала, что при выполнении эстетических реставраций в период 2014-2016 гг., 124 реставрации (47,69%) были отмечены как отличные; 58 – как хорошие (22,31%); 28 работ были оценены как удовлетворительные (10,77%), но требующие коррекции и 50 реставраций – как неудовлетворительные (19,23%), требующие замены. Следует отметить наличие сколов реставраций и фрактур твердых тканей у 19 зубов в 7,31% случаев из-за присутствующих трещин, которые сразу не были визуализированы. Результаты оценки эстетических реставраций, выполненных в период 2014-2016 гг., представлены на рисунке 1.

После оценки конструкций, выполненных в период 2017-2019 гг. с применением новых методов коррекции цвета и формы депульпированных зубов с учетом клинической ситуации и предварительным обследованием на наличие трещин (патент на изобретение № 21352 от 26.06.2017

Таблица 1 – Оценка качества эстетических работ, выполненных в период 2014-2016 гг. и в период 2017-2019 гг. по критериям ЭИК

Критерии качества (ЭИК)	Реставрации, выполненные в период 2014-2016 гг. (оценка в баллах)				Реставрации, выполненные в период 2017-2019 гг. (оценка в баллах)				χ^2 ($\chi_{20,001} = 2,0001 \times 10^{-4}$)
	1	2	3	всего	1	2	3	всего	
Форма зуба	12	79	169	260	0	33	227	260	$2,80 \times 10^{-9}$
Размеры зуба	17	77	166	260	0	38	222	260	$4,80 \times 10^{-9}$
Признак угла коронки	9	69	182	260	0	25	235	260	$1,29 \times 10^{-8}$
Признак кривизны коронки	24	57	179	260	0	80	180	260	$8,90 \times 10^{-7}$
Признак отклонения корня	22	64	174	260	0	56	204	260	$3,89 \times 10^{-6}$
Десневой контур	16	75	169	260	0	44	216	260	$3,36 \times 10^{-7}$
Режущий край	14	41	205	260	0	31	229	260	$2,35 \times 10^{-4}$
Рельеф вестибулярной поверхности	15	55	190	260	0	37	223	260	$2,54 \times 10^{-5}$
Тип прозрачности зуба	17	50	193	260	0	41	219	260	$5,74 \times 10^{-5}$
Оценка цвета зуба по шкале VITA	54	56	150	260	2	35	225	260	$1,61 \times 10^{-15}$
Наличие индивид. особенностей зуба	12	69	179	260	0	53	207	260	$3,14 \times 10^{-4}$
Флуоресцентные свойства	20	64	176	260	0	42	218	260	$4,94 \times 10^{-7}$

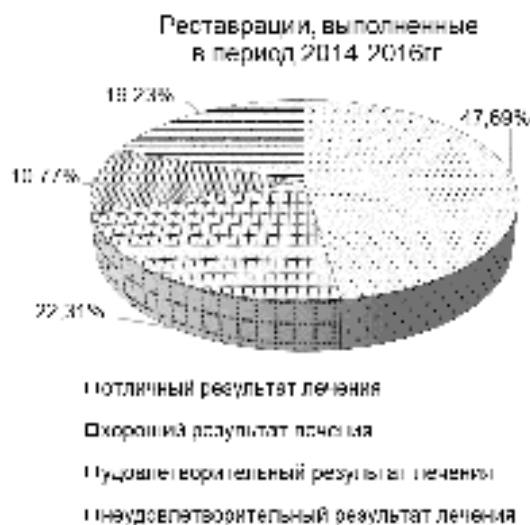


Рисунок 1 – Доля отличного, хорошего, удовлетворительного и неудовлетворительного результатов лечения (различия статистически значимы по критерию Стьюдента, $p < 0,001$). Оценка работ, выполненных в период 2014-2016 гг.



Рисунок 2 – Доля отличного и хорошего результатов лечения (различия статистически значимы по критерию Стьюдента, $p < 0,001$). Оценка работ, выполненных в период 2017-2019 гг.

«Способ выявления трещин зуба»), установили, что 220 работ (84,60%) выполнены с оценкой «отличный результат лечения» и 40 реставраций (15,40%) как хороший. Раннее выявление трещин и перекрытие их композиционным материалом позволили снизить количество сколов и фрактур до единичных случаев. Результаты оценки эстетических реставраций, выполненных в период 2017-2019 гг., представлены на рисунке 2.

Заключение

Результаты оценки эффективности методов эстетического лечения депульпированных зубов показали, что доля реставраций, выполненных с применением разработанных нами новых способов эстетического восстановления девитальных зубов в период 2017-2019 гг. и получивших оценку «отличный результат лечения», составила 84,60%, хороший – 15,40%, неудовлетворительный – 0%. Оценка конструкций, которые были изготовлены до внедрения разработанных методов в период 2014-2016 гг., показала, что всего 47,69% из них были отмечены как отличные; 22,31% – как хорошие; 10,77% работ были оценены как удовлетворительные, но требующие коррекции и 19,23% – как неудовлетворительные, требующие замены ($p < 0,01$). Эффективность клинического применения предложенных нами методов эстетического восстановления девиталь-

ных зубов с дефектами твердых тканей составила 19,23%, что позволило снизить количество реставраций, требующих замены и улучшить внешний вид конструкций, максимально приблизив их к естественным зубам.

Таким образом, применение новых методов лечения депульпированных зубов, измененных в цвете, включающих: отбеливание зубов; восстановление оптических свойств зуба, в том числе флуоресценции; выявление трещин зубов; изготовление виниров, нейтрализующих цвет зубов, прошедших эндодонтическое лечение; реставрации, корректирующие размеры и форму зубов, их положение в зубном ряду позволило на 19,23% снизить количество неудовлетворительных пломб, улучшить качество изготовления эстетических конструкций, максимально приблизив их к естественным зубам. Армирование выполняемых реставраций стекловолоконными штифтами розового цвета увеличило их прочность и приблизило к оптическим свойствам витального зуба, что повысило эстетику и позволило уменьшить число осложнений, связанных со скалыванием и выпадением пломб в отдаленные сроки после лечения.

Литература

1. Луцкая, И. К. Коррекция цвета депульпированных зубов / И. К. Луцкая, Н. В. Новак // Современ. стоматолог.

- гия. – 2013. – № 1. – С. 32–36.
2. Луцкая, И. К. Значение этапа планирования в эстетическом реставрировании зубов / И. К. Луцкая, Н. В. Новак // Современ. стоматология. – 2015. – № 1. – С. 65–68.
 3. Клинические аспекты лечения изменений цвета зубов после их депульпирования / В. Г. Атрушкевич [и др.] // Эндодонтия Today. – 2009. – № 3. – С. 36–38.
 4. Новак, Н. В. Эстетическая стоматология: восстановление зубов с дефектами твердых тканей кариозного и некариозного происхождения / Н. В. Новак. – Минск : БелМАПО, 2011. – 255 с.
 5. Новак, Н. В. Разработка дополнительных оттенков к шкале VITA для определения цвета депульпированных зубов / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Стоматолог. – 2017. – № 4. – С. 68–73.
 6. Новак, Н. В. Характеристика флуоресцентных свойств депульпированных зубов до и после отбеливания / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Стоматолог. – 2016. – № 3. – С. 58–62.
 7. Радлинский, С. Свойство флуоресценции реставрированного зуба / С. Радлинский // Маэстро стоматологии. – 2008. – № 3. – С. 45–49.
 8. Белоиваненко, И. О. Клинический случай прямой фотокомпозитной реставрации центральных верхних резцов / И. О. Белоиваненко // Современ. стоматология. – 2017. – № 1. – С. 32–33.
 9. Климко, К. А. Возможности применения композицион-

- ных материалов для обширных реставраций как альтернатива ортопедическим конструкциям, последствия для окклюзии и височно-нижнечелюстного сустава / К. А. Климко, С. А. Наумович // Современ. стоматология. – 2017. – № 1. – С. 12–16.
10. 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.
 11. Чернявский, Ю. П. Клиническая эффективность инновационных адгезивных конструкций / Ю. П. Чернявский, В. П. Кавецкий // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 17–21.
 12. Шарапкина, А. М. Устранение дефектов твердых тканей зубов конструкциями из композитных материалов / А. М. Шарапкина, Ю. П. Чернявский // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – Т. 2, № 2. – С. 243–250.
 13. Методы эстетического лечения депульпированных зубов : инструкция по применению № 127-1216 : утв. 17.02.2017 г. / И. К. Луцкая [и др.]. – Минск, 2016. – 14 с.
 14. Критерии оценки эстетических реставраций : инструкция по применению № 078-0906 : утв. 26.06.2007 г. / И. К. Луцкая [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструктив.-метод. док. – Минск : РНМБ, 2007. – Вып. 8, т. 5. – С. 75–79.

Поступила 08.01.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Lutskaya IK, Novak NV. Color correction of depulped teeth. *Sovremen Stomatologiiia*. 2013;(1):32-6. (In Russ.)
2. Lutskaya IK, Novak NV. The importance of the planning stage in aesthetic tooth restoration. *Sovremen Stomatologiiia*. 2015;(1):65-8. (In Russ.)
3. Atrushkevich VG, Vasyukova OM, Zyuzina TV, Dadaeva AR, Tsymbal TN. Clinical aspects of the treatment of tooth colour changes after depulpiration. *Endodontiia Today*. 2009;(3):36-8. (In Russ.)
4. Novak NV. Aesthetic dentistry: restoration of teeth with carious and non-carious hard tissue defects. *Minsk, RB: BelMAPO*; 2011. 255 p. (In Russ.)
5. Novak NV, Baytus NA. Development of additional shades to the VITA scale to determine the color of the depulped teeth. *Stomatolog*. 2017;(4):68-73. (In Russ.)
6. Novak NV, Baytus NA. Characteristics of fluorescent properties of depulped teeth before and after bleaching. *Stomatolog*. 2016;(3):58-62. (In Russ.)
7. Radlinskiy S. Fluorescence property of a restored tooth. *Maestro Stomatologii*. 2008;(3):45-9. (In Russ.)
8. Beloivanenko IO. Clinical case of direct photocomposite restoration of the central upper incisors. *Sovremen Stomatologiiia*. 2017;(1):32-3. (In Russ.)

9. Klimko KA, Naumovich SA. Possibilities of using composite materials for extensive restorations as an alternative to orthopaedic structures, consequences for occlusion and temporomandibular joint. *Sovremen Stomatologiiia*. 2017;(1):12-6. (In Russ.)
10. 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.)
11. Chernyavskiy YuP, Kavetskiy VP. Clinical efficiency of innovative adhesive structures. *Stomatologiiia Estetika Innovatsii*. 2017;1(1):17-21. (In Russ.)
12. Sharapkova AM, Chernyavskiy YuP. Fixing dental hard tissue defects with composite materials. *Stomatologiiia Estetika Innovatsii*. 2018;2(2):243-50. (In Russ.)
13. Lutskaya IK, Novak NV, Baytus NA, Gorbachev VV. Methods of aesthetic treatment of depulped teeth: *instruktsiia po primeneniiu № 127-1216: utv 17.02.2017 g. Minsk, RB*; 2016. 14 p.
14. Lutskaya IK, Novak NV, Zapashnik TA, Kavetskiy VP. Criteria for evaluating aesthetic restorations: *instruktsiia po primeneniiu № 078-0906: utv 26.06.2007 g. V: Sovremennye metody diagnostiki, lecheniia i profilaktiki zabolevanii: sb instruktiv-metod dok. Minsk, RB: RNMB*; 2007. Vyp 8, t 5. P. 75-9. (In Russ.)

Submitted 08.01.2019

Accepted 27.05.2019

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.

ДИНАМИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ

ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА И.О.¹, КАБАНОВА А.А.²

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

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 106-113.

DYNAMIC ELECTRONEUROSTIMULATION IN THE COMPLEX TREATMENT OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL AREA AND THE NECK

POKHODENKO-CHUDAKOVA I.O.¹, KABANOVA A.A.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

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

Vestnik VGMU. 2019;18(3):106-113.

Резюме.

Цель исследования – проанализировать эффективность включения динамической электронеуростимуляции (ДЭНС) в комплексное лечение пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространств.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 176 пациентов с инфекционно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области. Наблюдавшиеся пациенты были разделены на группы: группа контроля – 158 человек, основная группа – 18 человек. Группу эталона составили 50 практически здоровых лиц. Клиническая оценка проводимого лечения выполнялась на основании состояния гнойной раны. Оценивали продолжительность лечения пациента и продолжительность проводимой антибактериальной терапии. Выполнен анализ показателей микроциркуляции крови, комплексная оценка иммунного статуса. Для оказания помощи пациентам основной группы дополнительно проводилась ДЭНС на корпоральные и акурикулярные акупунктурные точки в соответствии с локализацией процесса аппаратом электрорефлексотерапии.

Результаты. Включение в лечебный комплекс ДЭНС позволило достичь более раннего купирования боли при пальпации очага воспаления на 6 (5-7) сутки, восстановления конфигурация лица – на 6 (6-8) сутки. Гиперемия кожи и гнойная экссудация из раны прекращались раньше: соответственно на 1,5 и 1 сутки, а рост грануляций определялся быстрее – уже на 7 (6-7) сутки. При этом выявлена нормализация деформируемости эритроцитов в плазме крови и показателей иммунограммы к завершению лечения. Локальное иммуномодулирующее действие ДЭНС отразилось на цитокиновом профиле ротовой жидкости, позволяя нормализовать γ -ИФ, ИЛ-8 и ФНО- α . Эффективность ДЭНС подтверждена сокращением длительности лечения основной группы пациентов до 8 (7-10) суток, относительно продолжительности лечения пациентов со стандартным комплексным лечением – 10 (8-12) суток.

Ключевые слова: динамическая электронеуростимуляция, инфекционно-воспалительные заболевания, челюстно-лицевая область.

Abstract.

Objectives. To analyze the effectiveness of the inclusion of dynamic electroneurostimulation (DENS) in the complex treatment of patients with acute odontogenic osteomyelitis complicated by cellulitis of adjacent tissue spaces.

Material and methods. A comprehensive survey of 176 patients with infectious and inflammatory processes of the

maxillofacial area was conducted. The observed patients were divided into groups: the control group – 158 persons, the main group – 18 subjects. The reference group consisted of 50 healthy individuals. Clinical evaluation of the provided treatment was carried out on the basis of the state of purulent wounds. The duration of the patient's treatment and the duration of the given antibiotic therapy were also evaluated. The analysis of blood microcirculation indicators was made. A comprehensive assessment of the immune status was also carried out in the course of treatment based on the results of the blood immunogram, the content of IL-8, IF- γ , TNF- α , PCT in the blood serum and oral fluid. To assist the patients of the main group, DENS was additionally performed on corporal and auricular acupuncture points in accordance with the localization of the process.

Results. The inclusion of DENS in the medical complex allowed to achieve an earlier relief of pain during palpation of the inflammatory focus (6 (5-7) days), recovery of the face configuration on the 6th (6th-8th) day. Skin hyperemia and purulent exudation from the wound stopped earlier: by 1.5 and 1 day, respectively, and the growth of granulations was determined more quickly – on the 7th (6th-7th) days. At the same time, normalization of erythrocyte deformability in the blood plasma and immunogram parameters by the end of treatment was revealed. The local immunomodulatory effect of DENS was reflected in the cytokine profile of the oral fluid, making it possible to normalize γ -IF, IL-8 and TNF- α , which proves the positive effect of DENS on the immune system of patients with infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial area and the neck. The effectiveness of the inclusion of DENS in the complex treatment of patients with acute odontogenic osteomyelitis of the jaw, complicated by cellulitis of the adjacent tissue spaces, was confirmed by the reduction in the duration of treatment by 2 days.

Key words: dynamic electroneurostimulation, infectious and inflammatory diseases, maxillofacial region.

Одним из путей повышения качества оказания помощи пациентам с воспалительными заболеваниями является использование в составе терапевтических схем рефлексотерапии (РТ). В основе ее механизма действия лежит формирование дифференцированных афферентных потоков от рецепторов различных модальностей, расположенных в кожной проекции акупунктурных точек (АТ). Указанные афферентные потоки изменяют функциональное состояние различных отделов центральной нервной системы, что приводит к изменению сенсорных порогов возбудимости, психоэмоциональной и вегетативной реактивности, тонуса сосудов, трофики тканей, моторики мускулатуры, иммунологического статуса.

На сегодняшний день неоднократно убедительно доказана эффективность использования иглоукалывания независимо и в составе лечебно-реабилитационных комплексов при различной патологии. Как известно, РТ активно воздействует на лимбическую систему, чем объясняется ее способность регулировать эмоциональные реакции и гормональные сдвиги [1]. Курс иглоукалывания оказывает благоприятное действие на клинические проявления и функциональные нарушения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Улучшает функциональное состояние пищевода, способствует восстановлению нейрогуморальной регуляции нижнего пищеводного сфинктера, способствует снижению кислотообразующей функции желудка [2].

Рефлексотерапию следует рассматривать как альтернативу заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе [3]. Доказана эффективность ее использования в составе комплексного консервативного лечения пациентов с экссудативным средним отитом [4].

РТ широко используется и в стоматологической практике. При лечении хронического верхушечного периодонтита и его обострений она оказывает более стойкий эффект, не вызывает осложнений в отличие от лекарственной терапии и общепринятых физиотерапевтических методов лечения [5].

Рефлексотерапия, проводимая пациентам с травматическим невритом лицевого нерва с первых суток после травмы, в составе комплексного лечения и реабилитации дает наилучшие функциональные и эстетические результаты и позволяет снизить частоту осложнений на 31,3% [6].

В последние годы вопросы лечения инфекционно-воспалительных осложнений и острой одонтогенной инфекции занимают одно из ведущих мест в современной челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Число пациентов с указанной патологией в структуре хирургической стоматологической заболеваемости и временной утраты трудоспособности составляет 50-60% и, к сожалению, не имеет тенденции к уменьшению.

Известно, что РТ хорошо зарекомендовала себя при лечении как острых [7, 8], так и храни-

ческих [9] инфекционно-воспалительных процессов (ИВП) челюстно-лицевой-области и шеи.

Выявленное в эксперименте снижение активности хронического воспалительного процесса с явным преобладанием продуктивной тканевой реакции и значительным снижением экссудативного компонента, уменьшением степени его выраженности и продолжительности, преобладанием процессов организации и репарации позволяет достичь стойкой ремиссии и, следовательно, сделать заключение о позитивном лечебном воздействии динамической электронейростимуляции (ДЭНС) в кожной проекции АТ на течение хронического синусита верхнечелюстной пазухи [9].

Совокупность всех перечисленных фактов обосновывает актуальность избранной темы исследования и убеждает в необходимости его проведения.

Цель исследования – проанализировать эффективность включения динамической электронейростимуляции в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом, осложненным флегмоной прилежащих клетчаточных пространств.

Материал и методы

Обследовано 176 пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи, находившихся на стационарном лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница» в период с 2010 по 2018 годы.

Критериями включения пациентов в исследование были: диагноз – острый одонтогенный остеомиелит челюсти, осложненный флегмоной прилежащих клетчаточных пространств; возраст старше 18 лет; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Все указанные пациенты были разделены на группы следующим образом. Группа сравнения – 158 человек, основная группа – 18 человек. Группу контроля (эталоны) составили 50 практически здоровых лиц. Сравнимые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты основной и контрольной групп не имели статистически значимых отличий по локализации ИВП, назначаемой антибактериальной терапии (АБТ), исходным данным лабораторных исследований.

Эффективность проводимого лечения определяли на основании результатов оценки со-

стояния гнойной раны ежедневно, во время перевязок: фиксировали сутки, на которые пациент отмечал отсутствие боли при пальпации очага воспаления; сутки, на которые у него восстанавливалась конфигурация лица, купировалась гиперемия кожных покровов в области раны, прекращалась гнойная экссудация, а также сутки, на которые в ране визуально определялся рост грануляционной ткани. Также оценивали продолжительность лечения пациента и длительность АБТ.

Забор крови для исследования показателей микроциркуляции – деформируемости эритроцитов (ДЭ) и агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) – производили из локтевой вены пациентов натощак. ДЭ определяли с помощью специального устройства, агрегацию ЛТС определяли по методу G. V. R. Vorn с помощью анализатора агрегации тромбоцитов (агрегометра) AP 2110 «СОЛАР» [10]. Забор крови производили дважды: при первичном обращении пациента в стационар (проба 1) и при завершении лечения (проба 2). Ротовую жидкость (РЖ) собирали в стерильные пробирки: проба 1 – в день поступления в стационар перед проведением первичной хирургической обработки (ПХО) инфекционно-воспалительного очага, проба 2 – на следующие сутки после операции, проба 3 – на 4-е сутки лечения, проба 4 – в день выписки пациента из стационара.

Комплексную оценку иммунного статуса осуществляли на основании результатов иммунограммы крови с обязательным определением следующих показателей: Т-лимфоциты (CD3+), субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+CD4+ и CD3+CD8+, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), В-лимфоциты (CD19+), иммуноглобулины классов А, М, G (IgA, IgM, IgG), иммунные комплексы (ИК), фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ). Цитокины интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерферон- γ (ИФ- γ), фактор некроза опухолей α (ФНО- α), прокальцитонин (ПКТ) и уровень содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови и РЖ определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» и наборов ИФА производства Вектор-Бест [11].

Лечение пациентов было комплексное и включало хирургическую, медикаментозную и физическую составляющие. Для оказания помощи пациентам основной группы – дополнительно ДЭНС в кожной проекции корпоральных и аурикулярных акупунктурных точек (АР) в соответствии

с локализацией процесса. Воздействие осуществляли в режиме аппарата ДЭНС «Терапия», стабильным контактным методом, при переменном токе с биполярной гармонической затухающей по экспоненте формой импульса частотой 77 Гц.

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica 10.0» (Version 10-Index, лицензия №СТАФ999К347156W, StatSoft Inc, США) и «Excel». При распределении признака, отличном от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Для оценки статистической значимости между несвязанными группами применялся критерий Манна-Уитни (U). При множественном сравнении независимых групп использовались критерий Краскелла-Уоллиса. Критический уровень значимости α при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Клинические показатели лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых была включена ДЭНС, представлены в таблице 1.

Клинические признаки гнойной раны при включении в лечебный комплекс ДЭНС отлича-

лись положительными изменениями относительно показателей пациентов со стандартным лечением: в более ранние сроки (6,0 (5,0-7,0) суток) удавалось купировать боль при пальпации очага воспаления. На 6,0 (6,0-8,0) сутки восстанавливалась конфигурация лица, была нивелирована гиперемия кожных покровов. Истечение гнойного экссудата из раны прекращались раньше соответственно на 1,5 и 1 сутки, раньше был констатирован рост грануляций – уже на 7,0 (6,0-7,0) сутки, $p < 0,05$.

При исследовании продолжительности заболевания до поступления в стационар, длительности стационарного лечения и АБТ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых была включена ДЭНС, было выявлено уменьшение продолжительности лечения, которая составила 8,0 (7,0-10,0) суток, относительно продолжительности лечения пациентов со стандартным комплексным лечением – 10,0 (8,0-12,0) суток. Сокращение периода применения АБТ было статистически значимым относительно показателя лиц со стандартным комплексным лечением, соответственно: 7,0 (7,0-9,0) суток и 9,0 (7,0-11,0) суток, $p = 0,01$. Длительность заболевания до поступления в стационар у сопоставляемых групп пациентов не отличалась ($p > 0,05$) (рис. 1).

Показатели микроциркуляции у лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и пациентов с острым одонтогенным остео-

Таблица 1 – Клинические показатели лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых была включена динамическая электростимуляция

Клинические показатели	Сравниваемые группы пациентов и достоверность различий по клиническим признакам		
	Группа сравнения	Основная группа	p
Купирование боли, сутки	8,0 (7,0–9,0)	6,0 (5,0–7,0)	0,00005
Восстановление конфигурации лица, сутки	9,0 (7,0–10,0)	6,0 (6,0–8,0)	0,0007
Отсутствие гиперемии кожных покровов, сутки	7,0 (5,0–9,0)	5,5 (5,0–6,0)	0,04
Отсутствие гнойной экссудации, сутки	7,0 (5,0–9,0)	6,0 (5,0–6,0)	0,02
Определение роста грануляций, сутки	8,0 (6,0–10,0)	7,0 (6,0–7,0)	0,02

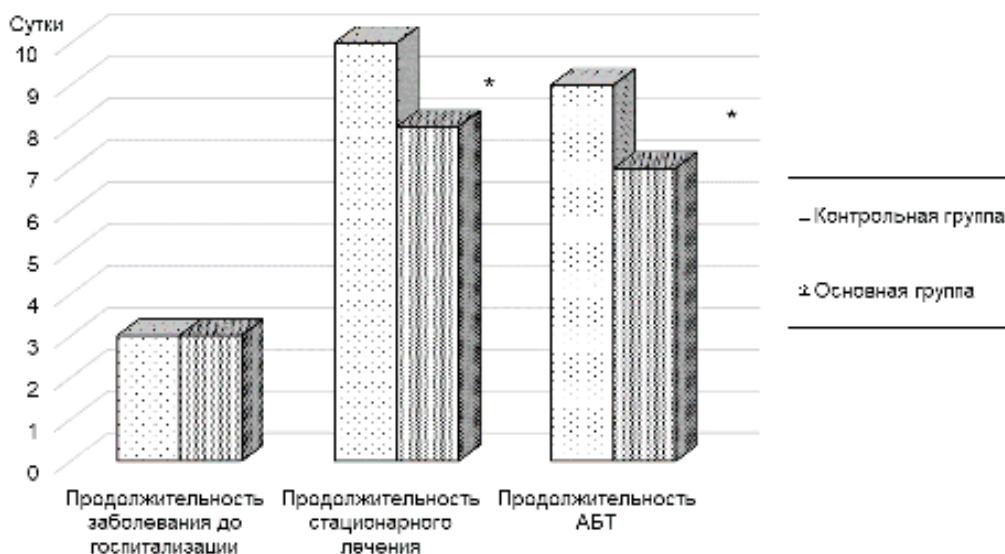


Рисунок 1 – Сравнительная оценка длительности заболевания до поступления в стационар, продолжительности лечения и применения АБТ пациентам с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей у лиц, получавших стандартный комплекс лечения, и пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена динамическая электронейростимуляция: * – $p < 0,05$.

омиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ДЭНС, в первый и завершающий дни лечения не отличались друг от друга ($p > 0,05$). Отличия от группы контроля обеих групп пациентов, независимо от применяемых комплексов лечения, заключались в более высокой скорости и степени агрегации ЛТС, а также повышении длительности ДЭ в плазме крови ($p < 0,05$) в пробе 1. При завершении лечения у пациентов группы сравнения были отмечены аналогичные отличия от показателей здоровых лиц, в то время как у пациентов основной группы ДЭ в плазме составила 30,3 (29,3-36,0) с и не имела статистически значимых отличий от показателей группы контроля, $p > 0,05$, а скорость и степень агрегации ЛТС оставались повышенными, соответственно, 11,6 (3,2-37,0) %/мин и 24,8 (12,5-66,5) %, $p < 0,05$. ДЭНС позволило достичь нормализации ДЭ в плазме крови. Влияние ДЭНС на деформируемость эритроцитов может быть обусловлено усилением локального кровотока и расширением сосудов в точках воздействия.

Показатели иммунограмм лиц с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, получавших стандартный комплекс лечения, и пациентов с острым одонтогенным остеомиели-

том челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ДЭНС, в первый день лечения не имели статистически значимых отличий. При завершении лечения уровень Т-лимфоцитов CD3+CD25+ у представителей основной группы составил 22,0 (19,5-25,0) % и был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы сравнения ($p = 0,004$). Также ниже был уровень содержания IgG, IgA и IgM в крови, соответственно, 12,0 (9,2-13,7) г/л, 2,2 (1,8-2,6) г/л, 1,3 (0,9-1,6) г/л, $p < 0,05$. При завершении лечения пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебный комплекс которых включена ДЭНС, характеризовались отсутствием статистически значимых отличий от показателей здоровых лиц ($p > 0,05$). В то же время пациенты со стандартным комплексным лечением имели более высокие значения Т-лимфоцитов CD3+CD25+, CD3+CD4+, IgA, ИК и более низкий ФИ относительно контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, при завершении лечения пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, которым в составе лечебно-реабилитационного комплекса использовали ДЭНС, в отличие от лиц со стандартным лечени-

ем, показатели иммунограммы не отличались от данных контроля – здоровых лиц, что может быть расценено как доказательство положительного влияния ДЭНС на иммунную систему пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи.

Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов основной группы в день поступления составил: γ -ИФ 24,4 (12,8-29,2) пкг/мл, ИЛ-8 97,0 (71,0-117,5) пкг/мл, ФНО- α 3,3 (2,2-5,4) пкг/мл, ПКТ 0,18 (0,12-0,31) пкг/мл; при завершении лечения γ -ИФ 15,0 (12,2-18,9) пкг/мл, ИЛ-8 34,5 (27,7-39,3) пкг/мл, ФНО- α 0,50 (0,20-0,85) пкг/мл, ПКТ 0,02 (0,01-0,03) пкг/мл, что не имело статистически значимых отличий от лиц группы сопоставления, $p > 0,05$.

Относительно уровней цитокинов в сыворотке крови здоровых лиц пациенты с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, независимо от примененного в последующем лечебно-реабилитационного комплекса, в первый день госпитализации имели более высокое содержание γ -ИФ, ИЛ-8, ФНО- α , ПКТ ($p < 0,05$). При этом при завершении лечения пациенты сравниваемых групп не имели статистически значимых отличий уровней ИЛ-8, ФНО- α , ПКТ от показателей группы контроля, а уровень содержания γ -ИФ оставался повышенным. Следовательно, полученные данные не позволяют говорить о значимом влиянии ДЭНС на цитокиновый профиль сыворотки крови пациентов с ИВП челюстно-лицевой области и шеи. Это может быть объяснено, во-первых, тем, что кровь является достаточно стабильной биологической средой, способной хорошо сохранять свое постоянство [12]. Во-вторых, ряд авторов, исследовавших механизмы рефлексотерапевтических воздействий указывает, что реакция иммунной системы, особенно при наличии иммунодефицита или иммуносупрессии, может расцениваться как относительно запаздывающая [13, 14]. В связи с указанным числом показателей, вовлеченных в ответ на раздражение кожной проекции АТ, обнаруживается только через 4 недели после завершения курса РТ [15]. Это, в свою очередь, побуждает к введению в перечень обязательных практических рекомендаций повторного курса ДЭНС при отсутствии достоверно положительной динамики иммунологических показателей крови или при неполной их нормализации.

Результаты исследования лабораторных показателей РЖ пациентов с острым одонто-

генным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, позволили выявить ряд положительных изменений у пациентов, в лечебный комплекс которых была включена ДЭНС.

Уровень цитокинов γ -ИФ, ИЛ-8 и ФНО- α в РЖ пациентов основной группы в день поступления составил 24,6 (18,8–30,9) пкг/мл, 246 (183,2–293,8) пкг/мл, 15,8 (13,1–22,2) пкг/мл и не имел статистически значимых отличий от показателей группы сравнения в течение всего периода наблюдения, за исключением более низкого уровня γ -ИФ в день завершения лечения (7,07 (5,7–10,02) пкг/мл, $p = 0,04$).

В сравнении с уровнем содержания цитокинов в РЖ здоровых лиц (группы контроля) уровень γ -ИФ, ИЛ-8 и ФНО- α у пациентов основной группы при завершении лечения не имел отличий ($p > 0,05$), тогда как у пациентов со стандартным комплексным лечением содержание ФНО- α было выше, чем у лиц группы контроля на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, уровень ФНО- α в РЖ пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти, осложненным флегмоной прилежащих мягких тканей, в лечебно-реабилитационный комплекс которых была включена ДЭНС, в отличие от пациентов со стандартным лечением, при завершении лечения не имел отличий от показателей здоровых лиц. Следовательно, иммуномодулирующее действие ДЭНС отражается на цитокиновом профиле ротовой жидкости, позволяя нормализовать уровни содержания γ -ИФ, ИЛ-8 и ФНО- α .

Заключение

Положительный эффект использования ДЭНС в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с разлитыми ИВП челюстно-лицевой области и шеи подтверждено более ранним купированием боли при пальпации очага воспаления и восстановления конфигурация лица – на 6,0 сутки. Гиперемия кожных покровов и гнойная экссудация из раны прекратились раньше: соответственно на 1,5 и 1 сутки. Рост грануляций был констатирован уже на 7,0 сутки. Выявлена нормализация ДЭ в плазме крови и показателей иммунограммы к завершению лечения. Иммуномодулирующее действие ДЭНС отразилось на цитокиновом профиле РЖ и позволило нормализовать уровни содержания

γ-ИФ, ИЛ-8 и ФНО-α. Кроме этого, положительный эффект ДЭНС подтверждает тот факт, что ее использование позволило сократить период лечения в стационаре на 2,0 суток, что имеет определенный как социальный, так и экономический эффект. Каждый из перечисленных фактов, как и все они в совокупности, убеждают в целесообразности более широкого внедрения ДЭНС в клиническую практику в составе комплексов лечения и реабилитации у данной категории пациентов.

Литература

1. Сафина, М. Р. Синдром поликистозных яичников: мультидисциплинарная проблема в руках семейного врача / М. Р. Сафина, О. С. Лобачевская, Н. А. Елинская // Мед. новости. – 2011. – № 2. – С. 45–50.
2. Эфендиева, М. Т. Эффективность использования акупунктуры в лечении больных ГЭРБ / М. Т. Эфендиева // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2013. – № 5. – С. 49–52.
3. Акупунктура как альтернатива заместительной терапии субклинического гипотиреоза / К. Э. Лузина [и др.] // Вестн. восстанов. медицины. – 2012. – № 3. – С. 57–60.
4. Грушина, Т. И. Акупунктура в консервативном лечении тубарной дисфункции у пациентов с хроническим экссудативным средним отитом / Т. И. Грушина, З. М. Мирхайдарова // Соврем. наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естеств. и техн. науки. – 2016. – № 2. – С. 86–91.
5. Применение акупунктуры в комплексном лечении больных хроническим верхушечным периодонтитом / Ю. А. Македонова [и др.] // Эндодонтия today. – 2015. – № 1. – С. 10–13.
6. Походенько-Чудакова, И. О. Механизмы реализации лечебного воздействия акупунктуры у больных с одонто-

- генными абсцессами челюстно-лицевой области / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова // Соврем. стоматология. – 2009. – Т. 46, № 1. – С. 27–30.
7. Походенько-Чудакова, И. О. Рефлексотерапия в комплексном лечении одонтогенных абсцессов челюстно-лицевой области : монография / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова. – Минск : Изд. центр БГУ, 2011. – 133 с.
 8. Применение аппарата ДиаДЭНС в комплексном лечении альвеолита / Л. К. Ибрагимова [и др.] // Молодой ученый. – 2017. – № 14. – С. 227–230.
 9. Сурин, А. В. Сравнительная оценка изменений биохимических показателей ротовой жидкости пациентов с хроническим одонтогенным синуситом при стандартном лечении и при использовании электрорефлексотерапии / А. В. Сурин, И. О. Походенько-Чудакова // Укр. журн. медицини, біології та спорту. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 207–213.
 10. Козловский, В. И. Агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии и деформируемость эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной внегоспитальной пневмонии / В. И. Козловский, И. О. Дубас // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 54–61.
 11. Оценка иммунного статуса в норме и патологии / А. А. Тис [и др.] // Журн. ГГМУ. – 2003. – № 2. – С. 71–74.
 12. Здоровьева, Е. В. Физиология крови : учеб. пособие / Е. В. Здоровьева. – Пенза : РИО ПГАУ, 2018. – 80 с.
 13. Нафиков, Р. Г. Влияние сеанса и курса иглорефлексотерапии на состояние гомеостаза организма / Р. Г. Нафиков, Д. Н. Даукаева, Ю. Е. Голубятникова // Вопросы традиционной медицины. – Уфа, 2008. – С. 159–164.
 14. Современный взгляд на механизм действия рефлексотерапии / Л. А. Лепилина [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 113–118.
 15. Ammer, K. Comparison of the effectiveness of acupuncture and physical therapy in ambulatory patients with gonarthrosis / K. Ammer, R. Petschnig // Wien. Med. Wochenschr. – 1988 Nov. – Vol. 138, N 22. – P. 566–569.

Поступила 27.03.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Safina MR, Lobachevskaya OS, Elinskaya NA. Polycystic ovarian syndrome: a multidisciplinary problem in the hands of a family doctor. Med Novosti. 2011;(2):45-50. (In Russ.)
2. Efendieva MT. Efficiency of acupuncture use in treatment of GERD patients. Ekspirim Klin Gastroenterologiya. 2013;(5):49-52. (In Russ.)
3. Luzina KE, Luzina LL, Vasilenko AM, Niu X. Acupuncture as an alternative to subclinical hypothyroidism. Vestn Vosstanov Meditsiny. 2012;(3):57-60. (In Russ.)
4. Grushina TI, Mirkhaydarova ZM. Acupuncture in the conservative treatment of tuberos dysfunction in patients with chronic exudative mean otitis. Sovrem Nauka: Aktual'nye Problemy Teorii Praktiki Ser Estestvi Tekhn Nauki. 2016;(2):86-91. (In Russ.)
5. Makedonova YuA, Firsova IV, Trigolos NN, Starikova IV. Application of acupuncture in the complex treatment of patients with chronic apical periodontitis. Endodontia Today. 2015;(1):10-3. (In Russ.)

6. Pokhoden'ko-Chudakova IO, Kazakova YuM. Mechanisms of realization of therapeutic influence of acupuncture in patients with odontogenic abscesses of the maxillofacial region. Sovrem Stomatologiya. 2009;46(1):27-30. (In Russ.)
7. Pokhoden'ko-Chudakova IO, Kazakova YuM. Reflexotherapy in the complex treatment of odontogenic abscesses of the maxillofacial region: monografiia. Minsk, RB: Izd tsentr BGU; 2011. 133 p. (In Russ.)
8. Ibragimova LK, Abbasova RA, Alizade AR, Guseynova RN, Alieva GV. Application of DiDENSE device in the complex treatment of alveolitis. Molodoi Uchenyi. 2017;(14):227-30. (In Russ.)
9. Surin AV, Pokhoden'ko-Chudakova IO. Comparative assessment of changes in biochemical parameters of oral fluid in patients with chronic odontogenic sinusitis in standard treatment and the use of electroreflexotherapy. Ukr Zhurn Meditsini Biologii Sportu. 2019;4(1):207-13. (In Russ.)
10. Kozlovskiy VI, Dubas IO. Aggregation of leukocytic

- thrombocytic suspension and erythrocyte deformability in patients with arterial hypertension after extra-hospital pneumonia. Vestn VGMU. 2011;10(1):54-61. (In Russ.)
11. Tis AA, Moroz VL, Goretskaya MV, Sheybak VM. Assessment of immune status in normal and pathological conditions. Zhurn GGMU. 2003;(2):71-4. (In Russ.)
 12. Zdorov'yeva EV. Blood physiology: ucheb posobie. Penza, RF: RIO PGAU; 2018. 80 p. (In Russ.)
 13. Nafikov RG, Daukaeva DN, Golubyatnikova YuE. Influence of a session and a course of acupuncture on a condition of a homeostasis of an organism. V: Voprosy traditsionnoi meditsiny. Ufa, RF; 2008. P. 159-64. (In Russ.)
 14. Lepilina LA, Akhunov AA, Tyrnova TP, Gabitova LR, Shestopalova GM. Modern view on the mechanism of action of reflexotherapy. Med Vestn Bashkortostana. 2011;6(1):113-8. (In Russ.)
 15. Ammer K, Petschnig R. Comparison of the effectiveness of acupuncture and physical therapy in ambulatory patients with gonarthrosis. Wien Med Wochenschr. 1988 Nov;138(22):566-9.

Submitted 27.03.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Походенько-Чудакова И.О. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0353-0125>;

Кабанова А.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0121-1139>.

Information about authors:

Pokhodenko-Chudakova I.O. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Surgical Dentistry, Belarusian State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0353-0125>;

Kabanova A.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Maxillofacial Surgery & Surgical Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0121-1139>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: arinakabanova@mail.ru – Кабанова Арина Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Maxillofacial Surgery & Surgical Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: arinakabanova@mail.ru – Arina A. Kabanova.

РОЛЬ КЛАСТЕРНОЙ ИНИЦИАТИВЫ В РАЗВИТИИ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ЩАСТНЫЙ А.Т., ПИВОВАР М.Л., ПЛОТНИКОВ Ф.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 114-119.

THE ROLE OF CLUSTER INITIATIVE IN THE DEVELOPMENT OF MEDICAL EDUCATION

SHCHASTNIY A.T., PIVAVAR M.L., PLOTNIKOV P.V.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(3):114-119.

Резюме.

Цель – рассмотрение результатов использования кластерных инициатив для развития медицинского образования. Материалы и методы. В исследовании использован анализ результатов внутрикластерного взаимодействия в образовательной сфере за период 2015-2018 гг.

Результаты. В рамках медико-фармацевтического кластера – Союза «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты» в период с 2015 по 2018 гг. отработаны разные механизмы государственно-частного партнерства, направленные на повышение уровня теоретической и практической подготовки студентов медицинского ВУЗа, последиplomной подготовки узкопрофильных специалистов и повышения привлекательности научно-исследовательской работы как среди студентов, так и одаренных школьников.

Использование инструментов дополнительной подготовки в рамках реализации образовательных программ высшего образования и повышение квалификации специалистов позволяют относительно быстро провести подготовку специалистов под определенные производственные функции.

Для привлечения молодежи к научным исследованиям и формирования кадрового резерва, необходимого для реализации инновационного пути развития фармацевтической промышленности, необходимо более глубокое сотрудничество университетов, научных организаций и предприятий.

Заключение. В результате анализа результатов внутрикластерного взаимодействия в рамках Союза «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты» в образовательной сфере за период с 2015 по 2018 гг. показал, что для обучения специалистов использованы дополнительная подготовка в рамках реализации образовательных программ высшего образования, повышение квалификации, а также формирование комплексных программ, направленных на привлечение студентов и школьников к научно-исследовательской деятельности. Все использованные подходы являются эффективными и могут быть рекомендованы для решения задач подготовки кадров в рамках государственно-частного партнерства и формируемых инновационно-промышленных кластеров.

Ключевые слова: кластер, союз, государственно-частное партнерство, медицинское образование.

Abstract.

Objectives. To evaluate the results of the cluster initiatives using for the development of medical education.

Material and methods. The analysis of the results of the intracluster interaction in the educational sphere over the period from 2015 to 2018 was made.

Results. Various mechanisms of public-private partnership have been worked out within the framework of medical cluster – the Union «Medicine and Pharmaceutics – Innovative Projects» functioning over the period from 2015 to 2018.

The cluster's work was aimed at raising the level of theoretical and practical training of medical students, post-graduate training of medical specialists and increasing the attractiveness of scientific-research work among both the students and gifted schoolchildren.

The use of instruments for additional training within the framework of the implementation of educational programs of higher education and further development of specialists' vocational competence enable relatively quick training of

specialists for performing certain production functions.

Deeper cooperation between universities, scientific organizations and enterprises is needed in order to attract young people to scientific researches and to form the personnel reserve necessary for the realization of the innovative development path of the pharmaceutical industry.

Conclusions. Additional kinds of training were used as a part of implementation of higher education curricula, as well as the upgrading of specialists, the formation of comprehensive programs aimed at attracting students and schoolchildren to scientific-research activities. The used approaches turned out to be effective and can be recommended for solving the problems of preparing skilled personnel within the framework of public-private partnership and innovative-industrial clusters being formed.

Key words: cluster, union, public-private partnership, medical education.

В настоящее время в странах ЕАЭС, в т.ч. и в Республике Беларусь, наблюдается определенный разрыв в уровне теоретической и практической подготовки выпускников вузов [1]. Для уменьшения этого разрыва необходимо выстраивание более тесного взаимодействия производственного сектора экономики и учреждений образования. Это возможно как в рамках широко используемых подходов, связанных с организацией производственных практик на соответствующих предприятиях, создании малых инновационных предприятий на базе ВУЗов [2, 3] с вовлечением студентов в их деятельность, так и в рамках развития государственно-частного партнерства в виде инновационно-промышленных кластеров.

Описанная еще в 1980 г. [4] кластерная модель развития экономики в настоящее время широко используется во многих странах, в том числе и странах ЕАЭС, но пока мало используется в Республике Беларусь.

Первый медико-фармацевтический кластер в Республике Беларусь зарегистрирован 19 августа 2015 г. в виде Союза медицинских, фармацевтических и научно-образовательных организаций «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты» (Союз). В настоящее время в состав Союза входят: УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (ВГМУ); УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова»; СООО «Нативита»; НПП «СИВитал»; РПУП «Академфарм»; ООО «ВитВар»; ООО «Фарм-маркетинг Групп»; КУПП «Витебский областной центр маркетинга»; НП «Союз Фармацевтических и Биомедицинских кластеров» (Российская Федерация).

В связи с тем, что ВГМУ является одним из основателей и активным участником первого в Республике Беларусь медико-фармацевтического кластера, целью данной работы является рассмотрение

результатов использования кластерных инициатив для развития медицинского образования.

Материал и методы

В исследовании использован анализ результатов внутрикластерного взаимодействия в образовательной сфере за период 2015-2019 гг.

Результаты

Важнейшим фактором развития промышленности является приток хорошо подготовленных специалистов и новых технологий [5]. Фармацевтическая промышленность выделяется среди других отраслей высокой технологичностью (использованием, зачастую, технологий пятого и шестого технологического укладов) и высоким уровнем правового регулирования.

Подготовка кадров для фармацевтической промышленности, удовлетворяющих современным требованиям по качеству и объему узкоспециализированных знаний, возможна двумя путями:

- дополнительная подготовка в рамках реализации образовательных программ высшего образования;

- повышение квалификации специалистов.

Оба указанных инструмента подготовки кадров были использованы Союзом в 2015-2017 гг.

Известно, что одним из наиболее динамично развивающихся и востребованных в настоящее время в фармацевтической промышленности направлений является биотехнология. Для повышения уровня заинтересованности в изучении курса «Фармацевтическая биотехнология» студентами фармацевтического факультета ВГМУ в 2015 году Союзом совместно с СООО «Нативита» и ВГМУ была организована и проведена олимпиада по биотехнологии. В олимпиаде приняло участие более 60 студентов 4-го курса фармацевтического факультета. Для отбора наи-

более подготовленных и перспективных (для дальнейшей углубленной подготовки) студентов олимпиада проводилась в два этапа: заочный (включал написание обзорной работы по актуальным направлениям биотехнологии) и очный (выполнение конкурсных заданий за ограниченный промежуток времени и собеседование с авторами лучших работ). В результате проведения олимпиады было отобрано 5 студентов, которые в качестве приза получили возможность пройти стажировку в производственных и научно-исследовательских подразделениях известной биотехнологической компании ЗАО «Биокад» (Российская Федерация).

В рамках кластерных программ использовался и другой механизм подготовки кадров – повышение квалификации. Для создания курсов повышения квалификации по наиболее важным и востребованным реальным секторам направлениям, а также формирования перечня обязательных требований к ним предварительно была изучена потребность участников кластера в специалистах соответствующего профиля. Благодаря активному взаимодействию с компаниями ООО «Нативита», ООО «ВитВар», ООО «Рубикон» (в тот момент компания входила в состав кластера), в 2015 г. было организовано проведение курсов повышения квалификации по вопросам организации и проведения клинических испытаний лекарственных средств в соответствии с правилами GCP и в 2017 г. курсов по оформлению регистрационного досье на лекарственное средство в формате CTD/eCTD. Общее число слушателей, прошедших подготовку, – 58 человек из числа специалистов фармацевтических предприятий, аптек, сотрудников ВГМУ.

Приведенные результаты являются примерами успешного государственно-частного партнерства в рамках кластерной инициативы. Тем не менее, анализ полученных результатов дал возможность сделать вывод, что олимпиады для студентов старших курсов и курсы повышения квалификации являются хорошим инструментом для предварительной специализации будущих выпускников и их дополнительной последиplomной подготовки для выполнения определенного круга задач на рабочем месте. В то же время, для того, чтобы получить не просто хорошо подготовленного специалиста, а креативно мыслящего и способного к выполнению научных исследований и внедрению новых технологий, необходим несколько иной подход. Он должен включать по-

следовательное развитие необходимых компетенций у учащихся начиная с младших курсов, а при возможности, со старших классов школы.

В связи с этим, в 2017 году Союзом была запущена Программа поддержки молодых талантов в сфере науки и спорта «TALENAVITA» (Программа). Инициаторами проекта совместно с Союзом выступили Государственный комитет по науке и технологиям Республики Беларусь, Витебский областной исполнительный комитет, ВГМУ и ООО «НАТИВИТА». Прообразом при разработке указанной Программы являлся успешно реализуемый в Российской Федерации проект Образовательного центра «Сириус» [6].

Основной целью Программы является оказание помощи одаренным ученикам и талантливым студентам в полной мере раскрыть себя, поверить в свои силы для решения самых амбициозных задач в науке и спорте.

В рамках реализации Программы должны быть решены следующие задачи:

1. Развитие условий для реализации интеллектуального и личностного потенциала, профессионального самоопределения и становления детей, независимо от их места жительства, социального положения и финансовых возможностей их семей.

2. Развитие новых форм включения одаренных детей в интеллектуально-познавательную, физкультурно-спортивную и общественно полезную деятельность.

3. Создание системы «социальных лифтов» для талантливых молодых людей, объединяющей профориентационные, образовательные, спортивные, творческие, исследовательские и иные ресурсы для развития и профессионального становления детей.

4. Формирование стимулов для партнерства различных заинтересованных сторон, вовлечение новых участников, педагогов, экспертов, партнеров.

В 2018 году, благодаря активному участию компании ООО «Нативита», Союз продолжил развитие Программы «TALENAVITA». Так, с целью развития условий для реализации интеллектуального и личностного потенциала, профессионального самоопределения и становления учеников 10-11 классов 19 мая была проведена конференция «ProBiology: молекулы жизни». В ней приняло участие более 120 юных исследователей.

Наряду с научной конференцией для школьников, летом 2018 года была организована выезд-

ная студенческая научная смена «TALENAVITA CAMP» на тему «Рак под контролем: идеи и методы современной онкологии», участниками которой стали 30 талантливых студентов. Созданная неформальная обстановка, в рамках которой участники общались с экспертами, участвовали в мастер-классах и работали в группах, способствовала генерации новых идей и подходов к борьбе с раком. Участие студентов разных ВУЗов и разных специальностей позволяло группам взглянуть на проблему «под другим углом» и находить оригинальные решения для различных проблем.

В работе научной смены участвовали ученые и эксперты ведущих медицинских и научных учреждений Республики Беларусь, которые читали лекции, проводили мастер-классы, консультировали ребят по ходу работы над проектами. Всего с юными учеными на протяжении десяти дней работало 16 известных ученых из 13 организаций.

Результатом работы стало представление 6 уникальных проектов:

- три посвящены ранней диагностике различных видов рака (скрининговый тест для рака желудка, технология раннего выявления рака щитовидной железы для людей, работающих во вредных условиях, и методика «жидкой биопсии»).

- новый генно-инженерный подход в иммунотерапии.

- smart-система измерения уровня боли по электрической активности головного мозга и автоматического дозирования обезболивающих лекарственных средств.

- вакцина, потенциально предотвращающая определенный вид рака молочной железы.

Двое победителей научной смены, кроме ценных призов, получили возможность представить свои разработки на международной конференции Biotech-2018 в Москве.

17 ноября 2018 г. в ВГМУ состоялось итоговое мероприятие за 2018 год Программы, в котором приняло участие более 500 лучших студентов и старшеклассников со всей Республики Беларусь.

Мероприятие проходило сразу в нескольких форматах:

- интеллектуальная игра, где молодым талантам предложили продемонстрировать собственную эрудицию и умение работать в команде;

- научный круглый стол, где участники летнего лагеря «TALENAVITA CAMP» представляли идеи R&D проектов на оценку ученым;

- встреча известных спортсменов с воспитанниками Центра олимпийского резерва по единоборствам и Витебского государственного училища олимпийского резерва;

- торжественная церемония награждения с участием известных ученых, спортсменов и представителей власти.

Обсуждение

В рамках медико-фармацевтического кластера – Союза «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты» в период с 2015 по 2018 гг. отработаны разные механизмы подготовки кадров в рамках государственно-частного партнерства, направленные на повышение уровня теоретической и практической подготовки студентов медицинского вуза, последиplomной подготовки узкопрофильных специалистов и повышения привлекательности научно-исследовательской работы как среди студентов, так и одаренных школьников.

Использование инструментов дополнительной подготовки в рамках реализации образовательных программ высшего образования и повышение квалификации специалистов позволяют относительно быстро провести подготовку специалистов под определенные производственные функции.

Для привлечения молодежи к научным исследованиям и формирования кадрового резерва, необходимого для реализации инновационного пути развития фармацевтической промышленности, необходимо более глубокое сотрудничество университетов, научных организаций и предприятий, реализованное в рамках Программы «TALENAVITA».

Отдельно стоит отметить, что внутрикластерное взаимодействие позволяет ВУЗам лучше понимать потребности реального сектора в конкретных специалистах и технологиях. Так, с целью подготовки кадров в условиях, максимально приближенных к реальным производствам и лабораториям, разработки новых и освоения существующих передовых медицинских и фармацевтических технологий, а также в перспективе – разработки и освоения выпуска новых лекарственных средств и фармацевтических субстанций в 2018 г. ВГМУ запущен проект по созданию учебно-научно-производственного комплекса «Центр экспериментальной медицины и фармации». На базе нового здания, общей площадью около 7 500 м², будут размещены современные научно-исследователь-

ские и учебные лаборатории, а также опытное производство.

Для развития новых научных направлений и освоения передовых технологий в 2016 г. создан Совет молодых ученых ВГМУ (СМУ). Начиная с 2017 г. СМУ ежегодно организует конкурс на получение гранта на участие в научной стажировке (travel-грант) и внутриуниверситетского научного стартап-гранта для молодых ученых. За 2 года ВГМУ выдано 16 стартап-грантов, что способствовало организации проведения «пилотных» научных исследований, являвшихся основой для получения грантов БРФФИ, дальнейшего финансирования научных исследований в рамках ГПНИ, ГНТП, ОНТП и участия в международных проектах. Получение 4 travel-грантов позволило молодым ученым доложить результаты исследований на престижных международных конференциях и форумах.

Для внедрения результатов научных исследований в гражданский оборот в ВГМУ в 2016 г. создан Центр трансфера медицинских и фармацевтических технологий (ЦТМФТ). ЦТМФТ регулярно проводятся исследования конъюнктуры рынка по выявлению возможностей внедрения инноваций ВГМУ, координируется работа лабораторий по выполнению доклинических, биоэквивалентных и клинических испытаний, а также по разработке и валидации методик, выполнению контроля качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Ученые, обращаясь в ЦТМФТ, могут получить квалифицированную консультацию и полный спектр услуг, связанных с обеспечением правовой защиты и введением своих разработок. Так, за 2017-2018 гг. ЦТМФТ заключен 1 лицензионный договор о передаче объекта промышленной собственности и ведутся переговоры о передаче еще 7, а также заключено 16 долгосрочных договоров на выполнение научных исследований для предприятий Республики Беларусь.

Все перечисленное выше способствует развитию системы подготовки кадров, повышению уровня практикоориентированности медицинского и фармацевтического образования, а также вовлечению молодежи в сферу научных исследований и разработок.

Заключение

1. Анализ результатов внутрикластерного взаимодействия в рамках Союза «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты» в об-

разовательной сфере за период с 2015 по 2018 гг. показал, что для обучения кадров использованы дополнительные программы высшего образования и повышение квалификации специалистов, а также формирование комплексных программ, направленных на привлечение студентов и школьников к научно-исследовательской деятельности. Все использованные подходы являлись эффективными и могут быть рекомендованы для решения задач подготовки кадров в рамках государственно-частного партнерства и формируемых инновационно-промышленных кластеров.

2. Дополнительная подготовка в рамках реализации образовательных программ высшего образования и повышение квалификации позволяют быстро подготовить специалистов с необходимым уровнем знаний в рамках конкретной специализации.

3. Использование новых форм государственно-частного партнерства для привлечения студентов и школьников к научно-исследовательской деятельности предпочтительно для раннего раскрытия их научного потенциала и развития способностей работы в команде.

Литература

1. Харина, О. С. Направления взаимодействия ВУЗов и предприятий, способствующие развитию человеческого капитала / О. С. Харина, А. А. Харин // Вестн. ГГУ. – 2015. – № 6. – С. 293–297.
2. Морозов, Р. И. Предпринимательская среда вуза как важнейший элемент системы бизнес-образования / Р. И. Морозов, В. В. Апанасович // Актуальные проблемы бизнес-образования : материалы XIV Междунар. науч.-практ. конф., 16–17 апр. 2015 г., Минск. – Минск : Нац. б-ка Беларуси, 2015. – С. 183–187.
3. Audretsch, D. B. From the entrepreneurial university to the university for the entrepreneurial society / D. B. Audretsch // J. Technol. Transfer. – 2014 Jun. – Vol. 39, N 3. – P. 313–321.
4. Porter, M. E. Competitive Strategy: Techniques for Analyzing Industries and Competitors / M. E. Porter. – 2nd ed. – New York : Free Press, 1998. – 397 p.
5. Инновационные интегрированные структуры образования, науки и бизнеса / А. В. Рождественский [и др.] ; под ред. А. В. Рождественского. – М. : Альфа-М, 2014. – 160 с.
6. Общая информация [Электронный ресурс] : [раздел] // Образовательный центр «Сириус» : [сайт]. – Режим доступа: <https://sochisiriuss.ru/o-siriuse/obschaja-informatsija>. – Дата доступа: 08.05.2019.

Поступила 10.04.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Kharina OS, Kharin AA. Areas of interaction between universities and enterprises that contribute to the development of human capital. Vestn GGU. 2015;(6):293-7. (In Russ.)
2. Morozov RI, Apanasovich VV. Entrepreneurial environment of the university as the most important element of the business education system. V: Aktual'nye problemy biznes-obrazovaniia: materialy XIV Mezhdunar nauch-prakt konf, 16-17 apr 2015 g, Minsk. Minsk, RB: Nats b-ka Belarusi; 2015. P. 183-7. (In Russ.)
3. Audretsch DB. From the entrepreneurial university to the university for the entrepreneurial society. J Techno. Transfer. 2014 Jun;39(3):313-21.
4. Porter ME. Competitive Strategy: Techniques for Analyzing Industries and Competitors. 2nd ed. New York: Free Press; 1998. 397 p.
5. Rozhdestvenskiy AV, Balashov VV, Kharin AA, Kharina OS; Rozhdestvenskiy AV, red. Innovative integrated education, science and business structures. Moscow, RF: Al'fa-M; 2014. 160 p. (In Russ.)
6. General information [Elektronnyi resurs]: [razdel]. Obrazovatel'nyi tsentr «Sirius»: [sait]. Rezhim dostupa: <https://sochisirius.ru/o-siriuse/obschaja-informatsija>. Data dostupa: 08.05.2019. (In Russ.)

Submitted 10.04.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета;

Пивовар М.Л. – к.ф.н., доцент кафедры токсикологической и аналитической химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Плотников Ф.В. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, исполнительный директор Союза «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты».

Information about authors:

Shchastniy A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor, rector, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pivavar M.L. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Toxicological & Analytic Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Plotnikov P.V. – 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, managing director of the Union «Medicine & Pharmaceuticals – Innovative Projects».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра токсикологической и аналитической химии. E-mail: mikle_n@tut.by – Пивовар Михаил Леонидович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Toxicological & Analytic Chemistry. E-mail: mikle_n@tut.by – Mikhail L. Pivavar.

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

КАБАНОВА А.А., ЦЕРКОВСКИЙ А.Л.

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

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №3. – С. 120-127.

THE ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL THERAPY APPLICATION FOR INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL AREA AND THE NECK IN THE REPUBLIC OF BELARUS

KABANOVA A.A., TSERKOVSKY A.L.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(3):120-127.

Резюме.

Цель исследования – провести анализ применения антибактериальной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Проведено анкетирование врачей-стоматологов-хирургов, врачей-челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь в течение 2017-2019 гг. 123 врача ответили на 11 вопросов анкеты.

Результаты. Наиболее часто используемыми антибактериальными средствами являются б-лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) и фторхинолоны. Реже используются линкозамиды (линкомицин), тетрациклины (доксициклин), азитромицин. Для выбора того или иного антибактериального лекарственного средства наиболее важное значение имеет его и доступность (цена), а также хорошая переносимость пациентами. Немаловажное значение имеет возможность приобрести антибиотик без рецепта. Наиболее часто врачи назначают лекарственное средство на срок не менее 5 дней, реже – не менее 7 дней. Только часть опрошенных врачей руководствуется динамикой клинической картины и рекомендациями производителя. Из числа основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи врачи наиболее часто отметили золотистый стафилококк. Для профилактики послеоперационных осложнений врачи-стоматологи наиболее часто назначают амоксициллин и цефалоспорины.

Заключение. Требуется организация системного мониторинга проводимой антибактериальной терапии в амбулаторной и стационарной стоматологической практике, разработка и внедрение инструкций и рекомендаций для врачей-стоматологов по современным принципам антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: антибиотикотерапия, челюстно-лицевая область, анкетирование.

Abstract.

Objectives. To analyze the use of antibacterial therapy for infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck in the Republic of Belarus.

Material and methods. The survey of oral surgeons, maxillofacial surgeons of the Republic of Belarus during 2017-2019 was conducted. 123 doctors answered 11 questionnaire questions.

Results. The most commonly used antibacterial drugs are b-lactam antibiotics (penicillins, cephalosporins) and fluoroquinolones. Linkosamides (lincomycin), tetracyclines (doxycycline), azithromycin are used less commonly. For the choice of this or that antibacterial drug, the most important things are both its availability (price) and good tolerance by the patients. The possibility to purchase an antibiotic without the prescription is of no small importance. Most often, the doctors

prescribe a drug for the time period of at least 5 days, more rarely – at least 7 days. Only a part of the doctors surveyed are guided by the dynamics of the clinical pattern and manufacturer's recommendations. Of the main causative agents of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck, doctors most often noted *Staphylococcus aureus*. Dentists most frequently prescribe amoxicillin and cephalosporins for the prevention of postoperative complications.

Conclusions. It is necessary to organize systematic monitoring of the provided antibiotic therapy in the outpatient and inpatient dental practice, to develop and introduce into practice the instructions and recommendations for dentists on modern principles of antibacterial therapy of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial area.

Key words: antibiotic treatment, maxillofacial area, questionnairng.

Антибиотики (АБ) – одни из наиболее часто используемых лекарственных средств в стоматологии, наряду с анальгетиками и местными анестетиками. В основном они используются для лечения одонтогенной инфекции, реже – для профилактики развития воспалительного процесса [1].

Доля использования антибиотиков в стоматологии относительного общего количества назначаемых антибактериальных лекарственных средств в индустриальных странах составляет около 10% [2, 3].

На основании результатов собственных исследований и анализа данных специальной литературы современными исследователями разработаны основные принципы антимикробной терапии при лечении ИВП челюстно-лицевой области: раннее начало АБТ; выбор средства и способа его введения с учетом особенностей заболевания и соматического статуса пациента; выбор оптимальных схем лечения с учетом возбудителя и локализации патологического очага; рациональная комбинация антимикробных лекарственных средств [4].

В проведении эффективной АБТ большую роль играют чувствительность возбудителей, доза лекарственного средства, пути и частота его введения, способы его доставки в организм и к очагу воспаления. Тактика антибактериальной терапии одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи должна предусматривать использование лекарственных средств, не влияющих значительно на иммунную систему [5].

В хирургической стоматологии для лечения одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний распространен прием антибиотиков *per os* и путем внутримышечных инъекций, характеризующийся инактивацией лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте, а также длительностью создания требуемой концентрации в крови. Эффективность воздействия

на патогенную микрофлору возрастает при проведении ступенчатой антибактериальной терапии, заключающейся в двухэтапном применении антиинфекционных лекарственных средств с переходом с парентерального на пероральный путь введения. Ступенчатую антибактериальную терапию с успехом использовали в комплексном лечении пациентов с остеомиелитом нижней челюсти, что привело к сокращению сроков стационарного лечения [6].

Путь, доза и кратность введения лекарственного средства должны обеспечивать поддержание его необходимой терапевтической концентрации в очаге инфекции на протяжении всего периода лечения. Несоблюдение этих принципов может привести к появлению резистентной к антибиотикам микрофлоры, хронизации воспалительного процесса, ослаблению иммунной системы [7].

Различные исследования указывают вариации в дозировке и длительности проводимой в стоматологии антибиотикотерапии. Вероятно, что часть лекарственных средств назначается при отсутствии показаний [3].

Однако проблемы использования лекарственных средств в стоматологии и медицине в целом остаются по-прежнему очевидными. Так, в США в период 2007-2009 гг. в амбулаторной практике врачи назначали каждому десятому пациенту антибиотик. В 60% случаев это был АБ широкого спектра действия, а в 25% случаев эти назначения были сделаны при наличии у пациента заболевания, не являющегося показанием для антибиотикотерапии [8].

В таком контексте бактериальная устойчивость приобретает еще большую актуальность для медицины и в последнее время очень активно обсуждается в стоматологии [9]. Одной из причин повышения резистентности возбудителей является сверхназначение и несоответствующее использование антибиотиков, особенно широкого спектра действия. Описаны варианты

неадекватно использования антибиотиков в стоматологии, причинами которого являются недостаток знаний, отсутствие инфекции, социальные факторы и др. В ряде случаев антибиотик используется в течение более длительного периода или в дозировке, не соответствующей инструкции к лекарственному средству [8].

Для решения данной проблемы был предложен ряд решений. Во-первых, тенденции и частота назначения антибиотиков в медицине и стоматологии должны обязательно мониторироваться. В стоматологии ведется изучение использования антибактериальной терапии на уровне университетских клиник, на региональном уровне. Однако лишь в некоторых странах эти данные периодически публикуются, в таких как Великобритания, Норвегия, Австралия, Канада [9].

По данным ряда авторов, до настоящего времени основной схемой антибактериального лечения пациентов с одонтогенной инфекцией являются АБ группы β -лактамов, ингибирующие синтез клеточной стенки. Однако вырабатываемые бактериями ферменты – β -лактамазы – способствуют устойчивости возбудителей к данной группе антибиотиков [10].

В последнее время в специальной литературе значительное внимание уделяется группе фторхинолонов в лечении пациентов с тяжелым течением бактериальных инфекций в хирургических стационарах, что обусловлено их широким спектром антимикробной активности, хорошей переносимостью, относительно низкой токсичностью и высокой скоростью проникновения в мягкие ткани [11].

По данным российских авторов, возбудители одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи наименее резистентны к ампициллину (1,3%) и клиндамицину (0,7%), при этом не обнаружена резистентность к ампициллину/сульбактаму и амоксиклаву [12].

По данным М.Е. Levi и V.D. Eusterman (2011), при одонтогенной инфекции антибиотиками выбора являются ампициллин-сульбактам, амоксициллин-клавуланат или пенициллин совместно с метронидазолом. При аллергии на пенициллин актуально использование клиндамицина. Цефокситин или моксифлоксацин также могут назначаться пациентам с ИВП челюстно-лицевой области, однако эффективность относительно анаэробов у этих лекарственных средств недостаточна. Использование тетрациклинов и

эритромицина нерационально в связи с высокой резистентностью возбудителей к данным антибиотикам. При развитии одонтогенных флегмон шеи можно использовать пенициллин с метронидазолом, ампициллин-сульбактам или клиндамицин [13].

Halling F. и соавторы (2017) провели анализ использования антибактериальной терапии врачами-стоматологами в течение 2012-2015 гг. Было отмечено сокращение использования антибиотиков с 48% до 45,8%. При этом пенициллины и клиндамицин использовались наиболее часто в течение всего периода проведения исследования. Однако в 2012 году самым назначаемым АБ был клиндамицин, который к 2015 году уступил первенство амоксициллину – 45,8% среди всех назначений. При этом стоматологи используют ко-амоксиклав в 12,7% среди всех врачей в Германии, в Чехии – в 18,7% [2], при этом в Канаде и Австралии – лишь 1,1 %. Частое использование ко-амоксиклава согласуется с данными о том, что полость рта очень часто колонизирована β -лактамаза-продуцирующими штаммами бактерий. При этом в Шотландии данный АБ отнесен к антибиотикам второго ряда, т.к. он может внести существенный вклад в развитие устойчивости возбудителей [14].

В Чехии 2/3 всего назначенного метронидазола было выписано стоматологами, в Англии – 36,5%, в Германии – 8,8% [2].

Одна из проблем в использовании антибиотиков в стоматологии – очень частое назначение клиндамицина, порой необоснованное [2]. Однако в Великобритании данный АБ назначается гораздо в меньшем количестве, что может быть обосновано отнесением клиндамицина к антибиотикам второго ряда [3].

Таким образом, основными причинами неэффективности АБТ могут быть неадекватное дренирование очага гнойного воспаления, небактериальный возбудитель инфекционного процесса (вирусы, грибы), неправильный выбор антибиотика, изменение чувствительности возбудителя во время лечения, применение субтерапевтических доз, нарушение методики его приема или техники введения, суперинфекция госпитальной микрофлорой [15].

Стратегии антибиотикотерапии подвергаются существенному пересмотру в связи с активным исследованием микробных биопленок как формы существования возбудителей инфекционных заболеваний, значительно отличающихся

от планктонных форм микроорганизмов. Одним из наиболее значимых для практической медицины отличий является повышенная устойчивость к факторам внешней среды, в том числе антибиотикрезистентность. Выявлено, что чувствительность к антибиотикам планктонных форм микроорганизмов в 10-1000 раз выше, чем у микроорганизмов в составе биопленки. Многочисленные современные исследования направлены на преодоление устойчивости бактерий в составе биопленки к антимикробным лекарственным средствам путем разрушения структуры биопленки и уничтожения клеток-персистеров.

Представленные факты позволяют заключить, что АБТ одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, являясь неотъемлемой частью комплексного лечения инфекционной патологии, подвергается существенному пересмотру. Рост антибиотикорезистентности возбудителей способствует разработке новых антимикробных лекарственных средств, пересмотру существующих схем терапии, поиску эффективных методов в борьбе с инфекцией. Изменение взгляда на природу возбудителя, активное исследование бактериальных биопленок последовательно ведет и к изменению тактики антибиотикотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, что на сегодняшний день совершенно не исследовано, не имеет внедрения в практическое здравоохранения и представляет одну из задач настоящей работы.

Цель исследования – провести анализ применения антибактериальной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области и шеи в Республике Беларусь.

Материал и методы

Проведено анкетирование врачей-стоматологов-хирургов, врачей-челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь в течение 2017-2019 гг. Всего опрошено 123 врача, из них стаж работы 1-5 лет имели 29 (24%) врачей, 5-10 лет – 19 (15%) врачей, 10-20 лет – 25 (20%) врачей, 20-30 лет – 28 (23%) врачей, 30-40 лет – 21 (17%) врач. Подавляющее большинство врачей работали в поликлинических учреждениях здравоохранения государственных форм собственности – 83 (67%) человека, 14 (11%) человек работали в стационаре стоматологического профиля, 9 (7%) человек – в клиниках с частной формой

собственности, 13 (10%) врачей совмещали работу в государственной и частной поликлинике, 2 (2%) врача совмещали работу в государственной поликлинике и стационаре, 1 (1%) врач работал в государственной и частной поликлинике, а также в стационаре. Для проведения исследования разработаны и проанализированы анкеты для врачей, состоящие из 11 вопросов относительно назначаемой пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи антибактериальной терапии. Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц «Statistica» (Version 10-Index, лицензия №СТАФ999К347156W, StatSoft Inc, США) и «Excel».

Результаты и обсуждение

В результате анкетирования врачей-стоматологов, оказывающих помощь пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, выявлено, что наиболее часто в амбулаторной практике в лечении данной патологии используются следующие антибиотики: амоксициллин – отметили 60 (49%) опрошенных врачей, амоксициллин + клавулановая кислота – 35 (29%) врачей, ципрофлоксацин – 29 (24%), линкомицин – 23 (19%), азитромицин – 8 (6%), цефалексин – 6 (5%), доксициклин – 5 (2%), ровамицин – 1 (1%) врач.

При этом врачи отделений челюстно-лицевой хирургии и стоматологических отделений стационаров для лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями назначают: цефтриаксон – 8 (44%) врачей, линкомицин – 6 (33%) врачей, цефотаксим – 4 (22%) врача, цефазолин – 10 (55%) врачей, ципрофлоксацин – 3 (17%) врача.

Выбор антибактериальных лекарственных средств, назначаемых пациентам с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, 108 (88%) врачей обосновали эффективностью в отношении возбудителей воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, 72 (56%) – доступностью (низкая цена) лекарственного средства, 82 (67%) врач отметили хорошую переносимость (отсутствие побочных реакций) назначаемых антибиотиков пациентами, 27 (22%) врачей отдают предпочтение лекарственным средствам, продающимся в аптеке без рецепта, 4 (3%) анкетированных отметили, что назначаемый

АБ был рекомендован им представителем фармацевтической компании (рис. 1).

Относительно длительности антибактериальной терапии, проводимой пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и шеи, ответы врачей распределились следующим образом. Наибольшее число респондентов (87 врачей, 66%) отметило ответ «не менее 5 дней», «не менее 7 дней» указали 26 (21%) врачей. При выборе длительности курса АБТ динамикой клинической картины руководствуются 17 (14%) врачей, инструкцией по применению лекарственного средства – 25 (20%) врачей (рис. 2).

Среди основных возбудителей инфекцион-

но-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области анкетированные врачи наиболее часто отметили *S. aureus* (102 врача, 83%), 62 (50%) врача отметили стрептококков, 18 (15%) врачей – коагулазоотрицательных стафилококков (КОС), 13 (11%) врачей – энтеробактерии. При этом 21 (17%) опрошенный указал в числе основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области *P. aeruginosa* (рис. 3).

Врачи назначают антибактериальную профилактику инфекционных осложнений при выполнении плановых операций в челюстно-лицевой области пациентам следующих категорий: после травматичной операции в полости рта – 86

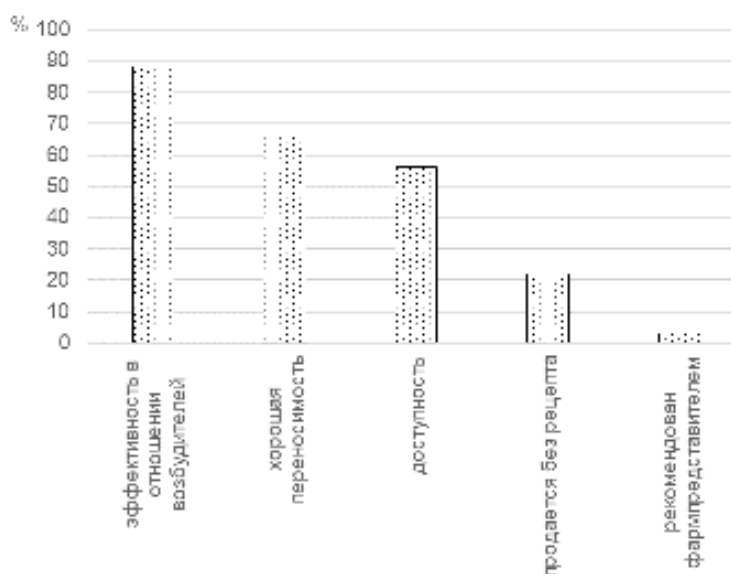


Рисунок 1 – Основание для назначения антибиотика.

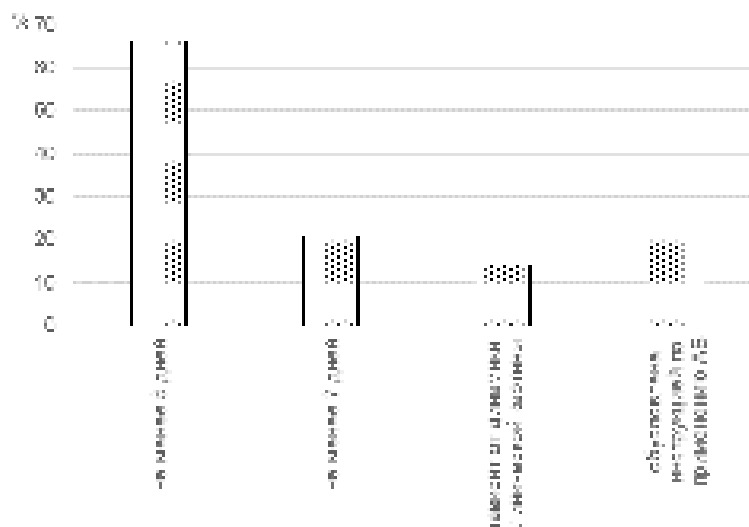


Рисунок 2 – Длительность антибактериальной терапии.

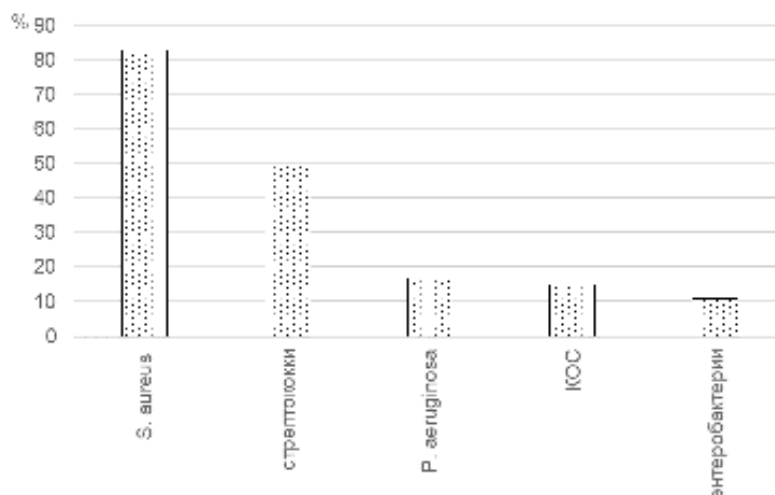


Рисунок 3 – Возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

(70%) врачей, после объемной операции на мягких тканях и костях челюстно-лицевой области – 81 (66%) врач, после любой операции и инвазивной манипуляции в полости рта у пациентов с риском развития инфекционного эндокардита – 75 (60%) врачей, после дентальной имплантации – 44 (36%) респондента, пациентам с сопутствующей соматической патологией – 39 (32%) респондента, пожилым пациентам – 19 (15%) врачей. С этой целью наиболее часто используются амоксициллин – отметили 42 (34%) врача, амоксициллин + клавулановую кислоту – 26 (13%) врачей, цефазолин – 10 (8%) врачей, ципрофлоксацин – 10 (8%) врачей, цефтриаксон назначают 3 (2%) врача, доксициклин – 2 (1,6%) врача, метронидазол использует 1 (0,8%) врач.

На вопрос «Назначаете ли Вы антибиотики перед проведением плановой операции?» 91 (74%) врач ответил отрицательно, 8 (6%) респондентов назначают цефазолин, 5 (4%) – амоксициллин + клавулановую кислоту, 2 (1,6%) – цефтриаксон.

Перед проведением операции по поводу инфекционно-воспалительного заболевания челюстно-лицевой области назначают антибактериальную профилактику 27 (22%) опрошенных. Для этого используются цефалоспорины 2-3 поколения и амоксициллин.

Заключение

Таким образом, результаты опроса врачей показали, что наиболее часто используемыми антибиотиками являются б-лактамы антибио-

тики (пенициллины, цефалоспорины) и фторхинолоны. Реже используются линкозамиды (линкомицин), тетрациклины (доксициклин), азитромицин. Для выбора того или иного антибактериального лекарственного средства наиболее важное значение имеет его доступность (цена), а также хорошая переносимость пациентами. Немаловажное значение имеет возможность приобрести антибиотик без рецепта. Наиболее часто врачи назначают лекарственное средство на срок не менее 5 дней, реже – не менее 7 дней. Только часть опрошенных врачей руководствуется динамикой клинической картины и рекомендациями производителя. Из числа основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи врачи наиболее часто отметили золотистый стафилококк. Для профилактики послеоперационных осложнений врачи-стоматологи наиболее часто назначают амоксициллин и цефалоспорины.

Требуется организация системного мониторинга проводимой антибактериальной терапии в амбулаторной и стационарной стоматологической практике, разработка и внедрение инструкций и рекомендаций для врачей-стоматологов по современным принципам антибактериальной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Литература

1. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction / J. P. Bodein [et al.] // J. Craniomaxillofac. Surg.

- 2015 May. – Vol. 43, N 4. – P. 510–514.
2. Pipalova, R. The trends in antibiotic use by general dental practitioners in the Czech Republic (2006-2012) / R. Pipalova, J. Vlcek, R. Slezak // *Int. Dent. J.* – 2014 Jun. – Vol. 64, N 3. – P. 138–143.
 3. Antibiotic prescribing by dentist has increased. Why? / F. Marra [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2016 May. – Vol. 147, N 5. – P. 320–327.
 4. Агапов, В. С. Пути совершенствования методов лечения больных с одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области / В. С. Агапов, И. А. Пиминова // *Образование, наука и практика в стоматологии : тез. докл. II Всерос. науч.-практ. конф.* – СПб. : Человек, 2005. – С. 16–17.
 5. Антибиотики и противоифекционный иммунитет / под ред. Н. Д. Ющука, И. П. Балмасовой, В. Н. Царева. – М. : *Практ. медицина*, 2012. – 232 с.
 6. Мохначева, С. Б. Опыт применения ступенчатой антибактериальной терапии в комплексном лечении одонтогенных остеомиелитов с применением «Цефтриаксона» и «Ципрофлоксацина» [Электронный ресурс] / С. Б. Мохначева // *Современ. проблемы науки и образования : электрон. науч. журн.* – 2015. – № 6. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23974>. – Дата доступа: 20.05.2019.
 7. Storoee, W. The changing face of odontogenic infections / W. Storoee, R. H. Haug, T. T. Lillich // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2001 Jul. – Vol. 59, N 7. – P. 748–749.
 8. Dental consultations in UK general practice and antibiotic prescribing rates: a retrospective cohort study / A. L. Cope [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* – 2016 May. – Vol. 66, N 646. – P. e329–e336.
 9. Prescription of antibiotics in dental practice: a survey of dentists in Switzerland / M. Kohler [et al.] // *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* – 2013. – Vol. 123, N 9. – P. 748–759.
 10. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics / M. A. Kohanski [et al.] // *Cell.* – 2007 Sep. – Vol. 130, N 5. – P. 797–810.
 11. Шабловская, Т. А. Современные подходы к комплексному лечению инфекционно-некротических заболеваний мягких тканей / Т. А. Шабловская, Д. Н. Панченков // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 498–518.
 12. Богатов, В. В. Оптимизация антибактериальной терапии при лечении инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области / В. В. Богатов, А. Г. Денис, Н. Ф. Колядов // *Стоматология.* – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 37–39.
 13. Levi, M. E. Oral infections and antibiotic therapy / M. E. Levi, V. D. Eusterman // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 2011 Feb. – Vol. 44, N 1. – P. 57–78.
 14. Trends in antibiotic prescribing by dental practitioners in Germany / F. Halling [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2017 Nov. – Vol. 45, N 11. – P. 1854–1859.
 15. Ковалева, Н. С. Инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: аспекты клиники, микробиологии, фармакотерапии / Н. С. Ковалева, А. П. Зузова // *Фарматека.* – 2011. – № 18. – С. 34–38.

Поступила 12.03.2019 г.

Принята в печать 27.05.2019 г.

References

1. Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 May;43(4):510-4. doi: 10.1016/j.jcms.2015.02.018
2. Pipalova R, Vlcek J, Slezak R. The trends in antibiotic use by general dental practitioners in the Czech Republic (2006-2012). *Int Dent J.* 2014 Jun;64(3):138-43. doi: 10.1111/idj.12089
3. Marra F, George D, Chong M, Sutherland S, Patrick DM. Antibiotic prescribing by dentist has increased. Why? *J Am Dent Assoc.* 2016 May;147(5):320-7. doi: 10.1016/j.adaj.2015.12.014
4. Agapov VS, Piminova IA. Ways to improve methods of treatment of patients with odontogenic phlegmons of the maxillofacial region. V: *Образование, наука и практика в стоматологии: тез докл II Всерос науч-практ конф. Saint-Petersburg, RF: Chelovek; 2005. P. 16-7. (In Russ.)*
5. Yushchuk ND, Balmasova IP, Tsarev VN, red. Antibiotics and anti-infective immunity. Moscow, RF: *Prakt meditsina; 2012. 232 p. (In Russ.)*
6. Mokhnacheva SB. Experience of step-by-step antibacterial therapy in the complex treatment of odontogenic osteomyelitis with the use of «Ceftriaxone» and «Ciprofloxacin» [Elektronnyi resurs]. *Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia: elektron nauch zhurn.* 2015;(6). *Rezhim dostupa: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23974. Data dostupa: 20.05.2019.*
7. Storoee W, Lillich TT. The changing face of odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Jul;59(7):739-48.
8. Cope AL, Chestnutt IG, Wood F, Francis NA. Dental consultations in UK general practice and antibiotic prescribing rates: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2016 May;66(646):e329-36. doi: 10.3399/bjgp16X684757
9. Köhler M, Meyer J, Linder M, Lambrecht JT, Filippi A, Kulik Kunz EM. Prescription of antibiotics in dental practice: a survey of dentists in Switzerland. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2013;123(9):748-59.
10. Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B, Lawrence CA, Collins JJ. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell.* 2007 Sep;130(5):797-810.
11. Shablovskaya TA, Panchenkov DN. Modern approaches to complex treatment of infectious necrotic soft tissue diseases. *Vestn Ekspkrim Klin Khirurgii.* 2013;6(4):498-518. (In Russ.)
12. Bogatov BB, Denis AG, Kolyadov NF. Optimization of antibacterial therapy in the treatment of infectious and inflammatory processes of the maxillofacial region. *Stomatologiya.* 2015;94(1):37-9. (In Russ.)
13. Levi ME, Eusterman VD. Oral infections and antibiotic therapy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011 Feb;44(1):57-78. doi: 10.1016/j.otc.2010.10.003
14. Halling F, Neff A, Heymann P, Ziebart T. Trends in

antibiotic prescribing by dental practitioners in Germany. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017 Nov;45(11):1854-1859. doi: 10.1016/j.jcms.2017.08.010

15. Kovaleva NS, Zuzova AP. Infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region: aspects of clinic, microbiology, pharmacotherapy. *Farmateka.* 2011;(18):34-8. (In Russ.)

Submitted 12.03.2019

Accepted 27.05.2019

Сведения об авторах:

Кабанова А.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0121-1139](https://orcid.org/0000-0002-0121-1139);

Церковский А.Л. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой психологии и педагогики с курсом факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kabanova A.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Maxillofacial Surgery & Operative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

[ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0121-1139](https://orcid.org/0000-0002-0121-1139);

Tserkovsky A.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychology and Pedagogics 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 челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: arinakabanova@mail.ru – Кабанова Арина Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Maxillofacial Surgery & Operative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: arinakabanova@mail.ru – Arina A. Kabanova.

К ЮБИЛЕЮ АЛЕКСАНДРА НИКОЛАЕВИЧА КОСИНЦА 60 лет со дня рождения



27 мая 2019 года исполнилось 60 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Александра Николаевича Косинца.

А.Н. Косинец родился в деревне Русский Селец Оршанского района Витебской области.

В 1976 году он окончил СШ № 17 г. Орши с золотой медалью. В этом же году поступил на лечебно-профилактический факультет Витебского государственного медицинского института, который с отличием окончил в 1982 году. После прохождения подготовки в клинической ординатуре (1982-1984 гг.), а затем в аспирантуре (1984-1987 гг.) А.Н. Косинец работал ассистентом на кафедре хирургических болезней №1 (1987-1991 гг.).

В 1988 году А.Н. Косинец защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и приступил к выполнению докторской диссертации на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Ленинград), Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (г. Москва) и Витебского государственного медицинского института (1988-1993 гг.) на тему «Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в экстренной абдоминальной хирургии», которую он успешно защитил в 1994 году в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Далее он продолжил работу в родном университете в качестве доцента кафедры госпитальной хирургии (1991-1994 гг.), профессора кафедры госпитальной хирургии №1 (1994-1997 гг.).

В 1995 году он возглавил Республиканский научно-практический центр «Инфекция в хирургии»; стал председателем Республиканской аттестационной подкомиссии по присвоению квалификационной категории врачам-хирургам, членом правления Республиканского общества хирургов.

С 1995 года по инициативе А.Н. Косинца институтом издается научно-практический журнал «Новости хирургии» и он является его бессменным главным редактором.

В 1996 году Александр Николаевич был избран членом-корреспондентом Белорусской Академии медицинских наук, в 1997 г. – членом Коллегии Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

С 1997 г. по 2005 г. он являлся ректором Витебского государственного медицинского университета, профессором кафедры хирургии факультета повышения квалификации специалистов; в 1998 г. он был избран почетным членом Польской Академии медицины; с 1998 г. по 2001 г. руководил Государственной научно-технической программой «Комплексная система диагностики, профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений в хирургии».



В 2005 году окончил факультет педагогики и психологии Витебского государственного медицинского университета, а в 2007 году магистратуру на экономическом факультете Белорусского государственного университета.

Его трудовая деятельность отличается многогранностью: так, с 2005 г. по 2008 г. он занимает должность заместителя премьер-министра Республики Беларусь; с 2008 г. по 2014 г. – председателя Витебского областного исполнительного комитета; с 2014 г. по 2016 г. – главы Администрации Президента Республики Беларусь; а с 2017 г. – помощника Президента Республики Беларусь.

Вся научная жизнь Александра Николаевича Косинца – это крылья неиссякаемого творчества и нового познания на благо страны, на благо народа.

Целью созданного им на базе кафедры госпитальной хирургии Витебского государственного медицинского института и областной клинической больницы Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии» является разработка эффективных методов профилактики и лечения хирургической инфекции, снижение летальности и социально-экономических потерь от нее, координация научных исследований по данной проблеме в республике, внедрение достижений науки в практическое здравоохранение, достоверный учет частоты послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в хирургических стационарах Республики Беларусь.

Реализация этой цели позволила обеспечить высококвалифицированную подготовку хирургических кадров, занимающихся проблемой «Инфекция в хирургии» в республиканском масштабе, и скоординировать научные исследования в этой области.

Профессор А.Н. Косинец является автором более 450 научных трудов, в том числе 17 монографий, учебников и учебных пособий, 8 изобретений; под его руководством подготовлены и защищены 9 диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а также 13 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Александр Николаевич всегда двигался и движется вперед, отличаясь высокой нравственностью, чистотой души и сердца. Гореть самому, зажигать других новыми творческими идеями – неотъемлемая черта его характера и творческой деятельности.



В университете под его руководством были открыты новые факультеты (подготовки иностранных граждан, повышения квалификации специалистов и переподготовки кадров, профориентации и довузовской подготовки, стоматологический, факультет педагогики и психологии высшей медицинской школы), созданы Клиника ВГМУ, редакционно-издательский полиграфический центр, электронная библиотека, а также 5 компьютерных классов, проведены глубокие преобразования, благодаря чему экономическая, научно-педагогическая и материально-техническая база Витебского государственного медицин-



ского университета по многим показателям соответствует европейским и мировым стандартам. Международный авторитет университета существенно вырос. Инициатива, находчивость, богатый жизненный и профессиональный опыт Александра Николаевича Косинца, сердечная теплота и отзывчивость способствовали преобразованию и процветанию родной альма-матер. Внедрённые формы и методы работы стали путеводителем в современное будущее не только университета, но и республики.

В 2004 году разработана «Концепция укрепления здоровья населения Витебской области и

программные направления ее реализации до 2015 года».

Будучи ректором, Александр Николаевич Косинец много внимания уделял подготовке научно-педагогических кадров: в ВГМУ защищено 37 докторских и 116 кандидатских диссертаций, присуждено звание профессора – 9 и звание доцента – 79 сотрудникам университета; создано 14 научно-педагогических, клинических школ; издано 97 монографий и руководств, 58 сборников научных трудов, 2 справочника. Министерством здравоохранения Республики Беларусь разрешены к применению 71 инструкция и 38 методических рекомендаций на новые методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, созданы электронные учебники. Разработана и внедрена эффективная система контроля качества знаний.

Александр Николаевич Косинец поддерживает тесную связь с родным университетом, который в этом году будет праздновать свой 85-летний юбилей, с многочисленными учениками.

Ректорат и весь коллектив УО «ВГМУ» сердечно поздравляют Александра Николаевича Косинца с юбилеем и желают крепкого здоровья, долголетия, творческого вдохновения, успешного достижения всех поставленных целей и покорения новых научных вершин!

ПОЗДРАВЛЯЕМ С УСПЕШНЫМ ВЫСТУПЛЕНИЕМ НА ОЛИМПИАДЕ ПО ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ!



В Белорусском государственном медицинском университете на кафедре хирургической стоматологии 6 апреля 2019 года состоялась олимпиада студенческого мастерства по хирургической стоматологии. В олимпиаде приняла участие команда стоматологического факультета ВГМУ в составе 5 человек: Ксения Малик, Бабаев Джовидон, Аль-Кури Убада, Аль-Кури Мусаб, Пириева Гузель. Всего было 19 участников из БГМУ и ВГМУ. Студент 3 курса стоматологического факультета Витебского государственного медицинского университета Бабаев Джовидон занял 3 место.

В ходе олимпиады студенты 3 курса соревновались в теоретическом конкурсе, в конкурсе «Лучевая диагностика». Практический этап отборочного тура состоял из этапов «Десмургия», «Инструменты», «Анестезия», «Остановка луночкового кровотечения». В финал вышло 5 лучших студентов. На завершающем этапе участники прошли еще два практических этапа: «Неотложные состояния» и «Периостеотомия».

Олимпиада прошла в доброжелательной атмосфере, участники смогли продемонстрировать не только свой уровень профессиональной подготовки, но и умение быстро и творчески подходить к решению поставленных задач.

Выражаем благодарность организаторам олимпиады, руководству Витебского государственного медицинского университета за возможность участия в мероприятии.

Поздравляем участников олимпиады с успешным выступлением и желаем новых успехов!

КОМАНДА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ЗАНЯЛА 2 МЕСТО НА VIII МЕЖДУНАРОДНЫХ ХИМИКО-ОЛИМПИЙСКИХ ИГРАХ

Поздравляем команду фармацевтического факультета «Заморские овощи», занявшую почетное 2 место на VIII Международных химико-олимпийских играх Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета!

Руководитель команды – ассистент кафедры ОЭФ с курсом ФПК и ПК Юркевич Елена Игоревна. Имена участников: Гатальская Кристина Юрьевна (5 курс, 3 группа), Юркевич Александр Андреевич (4 курс, 2 группа), Малмыгин Илья Геннадьевич (4 курс, 11 группа), Шалыганов Илья Сергеевич (5 курс, 9 группа), Сергеенко Ксения Сергеевна (4 курс, 4 группа), Павловская Мария Олеговна (3 курс, 5 группа), Булавко Константин Анатольевич (4 курс, 15 группа), Зоричюс Алина Юрьевна (3 курс, 5 группа), Кунц Ольга Николаевна (3 курс, 4 группа), Кунц Мария Николаевна (3 курс, 4 группа).

ОЛИМПИАДА ПО ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

15 апреля 2019 года на кафедре патологической физиологии УО «ВГМУ» состоялся заключительный тур предметной олимпиады, приуроченной к 85-летию Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. Всего в олимпиаде участвовали 38 студентов 3 курса лечебного факультета, 7 из которых вышли в финал. Членами конкурсной комиссии являлись преподаватели кафедры патологической физиологии. Возглавила конкурсную комиссию заведующая кафедрой патологической физиологии, к.м.н., доцент Беляева Л.Е.

Заключительный тур олимпиады включал в себя три последовательных этапа:



Первый этап – решение кроссворда. Члены конкурсной комиссии оценивали скорость и правильность решения кроссворда.

Второй этап олимпиады – решение ситуационной задачи по выбору. Члены конкурсной комиссии оценивали полноту ответа студентов, их теоретические знания, логичность построения студентами причинно-следственных связей, обоснование подходов к диагностике и лечению заболевания, а также правильность использования студентами медицинской терминологии и культуру речи каждого из участников.

Третьим этапом было творческое задание. Члены конкурсной комиссии оценивали креативность, юмор, использование теоретических знаний, способность убедить аудиторию, а также правильное использование терминологии и культуру речи каждого из участников.

Таким образом, победителями олимпиады по патологической физиологии стали следующие студенты 3 курса лечебного факультета:

- 1 место - Ракицкий А.Ю., студент 31 группы;
- 2 место - Ермоленко М.Н., студентка 10 группы;
- 3 место - Ярошевич А.П., студент 14 группы.

Кафедра патологической физиологии поздравляет победителей и желает им дальнейших успехов в изучении медицины!

ВИЗИТ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ШРИ-ЛАНКИ В ВГМУ



18 апреля 2019 г. ВГМУ посетила делегация из Демократической Социалистической Республики Шри-Ланка во главе с заместителем Министра здравоохранения страны господином Файзалом Кассимом М.Р.

Во время визита в наш университет гости познакомились с его устройством, материально-технической базой, организацией учебного процесса на кафедре анатомии человека.

Представители Министерства здравоохранения Шри-Ланки обсудили с ректором ВГМУ, профессором А.Т. Щастным особенности подготовки иностранных студентов в вузе, а также

имели возможность встретиться со студентами – представителями землячества Шри-Ланки, которое является самым крупным в ВГМУ и насчитывает около 373 человек.

ОЛИМПИАДА СТУДЕНЧЕСКОГО МАСТЕРСТВА НА КАФЕДРЕ СТОМАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА И ОРТОДОНТИИ С КУРСОМ ФПК И ПК

25 апреля 2019 года состоялась 9-я олимпиада студенческого мастерства по реставрации зубов, организованная кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК. Проводимая олимпиада уже стала ежегодной традицией, которая развивается и совершенствуется с каждым годом.

Олимпиаде предшествовали обучающие мероприятия в виде организованных мастер-классов по современным аспектам реставрации твердых тканей зубов у детей и взрослых.

Студенты 4 и 5 курсов стоматологического факультета повторили анатомию зубов, изучили характеристики современных пломбировочных материалов, освоили нюансы реставрационной техники. Ребята на фантомных моделях выполнили несколько реставраций из стеклоиономерных цементов, а также отработали технику многослойной реставрации с использованием композиционного материала светового отверждения.

Олимпиада проводилась в 2 этапа. Первым было тестирование. Вопросы касались анатомии зубов и этапов реставрации кариозных и некариозных поражений твердых тканей. Кроме того, предлагалось решить ситуационные задачи по конкретным клиническим ситуациям. На первом этапе из 28 участников было отобрано 13 полуфиналистов, которые продолжили соревноваться на втором этапе конкурса – практическом. Конкурс мануального мастерства заключался в реставрации жевательных зубов современными пломбировочными материалами.



Все участники олимпиады очень старались и показали высокий уровень практической подготовки. Победителями олимпиады стали:

диплом I степени в реставрации зубов – Каврус Дмитрий (5 курс, 2 группа).

диплом II степени в реставрации зубов – Котова София (5 курс, 2 группа).

диплом III степени в реставрации зубов получили 2 участника – Киришорев Хуршед (4 курс, 2 группа) и Акмурадова Лейла (4 курс, 1 группа).

Главная цель подобных соревнований – мотивация к овладению профессией стоматолога. Участвуя в них, студенты длительно готовятся к конкурсу, изучают дополнительную литературу по специальности, пополняют свои знания, отрабатывают практические навыки.

Олимпиада студенческого мастерства предоставила возможность студентам проявить себя, получить актуальные профессиональные знания, совершенствовать мануальные навыки, что в целом крайне необходимо в работе будущего врача-стоматолога.

Выражаем особую благодарность заведующему кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, доценту В.В.Становенко и всем сотрудникам кафедры за их гостеприимство и предоставление просторной учебной аудитории для проведения олимпиады.

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ ОЛИМПИАДА ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



22 мая 2019 года состоялась VI Всероссийская олимпиада по органической химии с международным участием, посвященная Международному году периодической таблицы химических элементов, объявленному ЮНЕСКО, которая проходила в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва. В олимпиаде приняли участие студенты Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова, РУДН, СПХФУ, ПГФА, КубГМУ, РязГМУ им. И.П. Павлова, КГМА им. И.К. Ахунбаева и студенты ВГМУ Татьяна Марченко и Варвара Нагулевич.

Неоспоримую победу в олимпиаде одержала студентка 2 курса фармацевтического факультета ВГМУ Татьяна Марченко.

Участники олимпиады выражают благодарность руководству Витебского государственного медицинского университета за возможность принять участие в VI Всероссийской олимпиаде по органической химии с международным участием и доценту кафедры органической химии Святославу Генриховичу Стёпину за помощь в подготовке к этому мероприятию.

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 пристатейные 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 27.05.2019 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 15,93.

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.
