



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

2020
Том 19
№5
**(сентябрь-
октябрь)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 19 №5 (сентябрь-октябрь) 2020

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

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

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

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

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – 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;
Карпук И.Ю. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко О.В. – 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;
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.

Редакционный совет:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
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;
Ключкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
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., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Херизау, Швейцария;
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Таганович А.Д. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:

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

© Витебский государственный медицинский университет, 2020

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. 19 No. 5 (September-October) 2020

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;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Karpuk I.Y. – PhD, MD (Medicine), 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;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko O.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pimanov S.I. – 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.

Editorial council:

Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Klochova S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
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), professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Switzerland;
Rubnikovich S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Tahanovich A.D. – PhD, MD (Medicine), 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, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Кирпиченко А.А., Барышев А.Н.

Скрининг тревоги и депрессии в общей врачебной практике: современное состояние вопроса

Заводник Л.Б., Хоха Р.Н., Хоха А.М.

Сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли у детей. Часть 1

Биохимия

Вейко А.Г.

Молекулярная структура, квантово-химические параметры, механизм цитопротекторного действия и вклад функциональных групп в антиоксидантный потенциал флавоноидов

Микробиология

Миклис Н.И., Алексеев И.С., Бурак И.И., Дорошенко И.А., Гончаревич А.Л., Ладик Ю.С.

Антимикробная активность перевязочного материала из нетканых полимерных нановолокон

Акушерство и гинекология

Кеда Л.Н., Гутикова Л.В.

Содержание аминокислот и биогенных аминов в плазме крови женщин с искусственным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода

Хирургия

Федянин С.Д., Окулич В.К.

Мониторинг резистентности грамотрицательной микрофлоры, выделенной у пациентов с гнойными ранами

Онкология

Щастный А.Т., Луд Н.Г., Соболев В.Н., Кожар В.Л., Ермоленко Н.В.

Анализ выживаемости пациентов при комплексном лечении рака головки поджелудочной железы

Травматология и ортопедия

Болобошко К.Б., Ходьков Е.К.

Возможности применения метода периоперационного обеспечения при эндопротезировании коленного сустава

CONTENTS

Review

8 Kirpichenko A.A., Baryshau A.N.

Anxiety and depression screening in general medical practice: the current state of the matter

17 Zavodnik L.B., Khokha R.N., Khokha A.M.

Sensibilization to the allergens of domestic dust mites in children. Part 1

Biochemistry

27 Veiko A.G.

Molecular structure, quantum-chemical parameters, mechanism of cytoprotective effect and the contribution of functional groups to antioxidant potential of flavonoids

Microbiology

40 Miklis N.I., Alekseyev I.S., Burak I.I.,

Doroshenko I.A., Goncharevich A.L., Ladik Y.S.

Antimicrobial activity of the dressing material from nonwoven polymer nanofibers

Obstetrics and gynecology

48 Keda L.N., Gutikova L.V.

The amino acids and biogenic amines content in the blood plasma of women with artificial termination of pregnancy due to medical indications on the part of the fetus

Surgery

59 Fedzianin S.D., Okulich V.K.

The monitoring of the resistance of gram-negative microflora, isolated in the patients with purulent wounds

Oncology

66 Shchastniy A.T., Lud N.G., Sobol V.N.,

Kozhar V.L., Ermolenko N.V.

The analysis of the patients' survival rate in the comprehensive treatment for cancer of the head of the pancreas

Traumatology and orthopedics

72 Balaboshka K.B., Khadzokou Y.K.

The possibilities of using the method of perioperative management of total knee replacement

Паразитология

**Косова М.С., Пашинская Е.С., Семенов В.М.,
Коневалова Н.Ю., Сушко Г.Г.**

Эмбриотоксический эффект *Toxoplasma gondii*
в зависимости от дозы и срока развития паразита
в эксперименте

Урология

Нечипоренко А.С.

MPT-диагностика осложнений, связанных
с мочеполовыми протезами

Стоматология

Байтус Н.А., Новак Н.В.

Клинические и экспериментальные особенности
проведения внутрикоронкового отбеливания
девитальных зубов

Технология получения лекарств.

Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Организация фармацевтического дела

Адаменко Г.В., Новицкая В.А.

Особенности фармацевтического консультирования
при реализации биологически активных добавок к
пище и специализированных продуктов

Педагогика и психология высшей школы

Аляхнович Н.С., Янченко В.В.

Инновационные методы контроля знаний
и компетенций студентов в условиях управляемой
самостоятельной работы с использованием
системы дистанционного обучения Moodle

Случай из практики

**Пристupa В.В., Королькова Н.К., Кожар В.Л.,
Катульская Т.В.**

Односторонний прогрессирующий энтофальм,
вызванный новообразованием в переднем
отделе орбиты

Краткое сообщение

Тихоновская И.В., Александров В.В.

Hair Specific Skindex-29: первый этап валидации
и предварительное анкетирование

Юбилей

К юбилею Михаила Александровича Никольского.
85 лет со дня рождения

Parasitology

**80 Kosova M.S., Pashinskaya E.S., Semenov V.M.,
Konevalova N.Y., Sushko G.G.**

Embryotoxic effect of *Toxoplasma gondii* depending
on the dose and duration of the parasite development
in an experiment

Urology

87 Nechiporenko A.S.

MRT diagnosing of the complications connected
with urogenital prostheses

Dentistry

94 Baitus N.A., Novak N.V.

Clinical and experimental features of intracrown
whitening of devital teeth

Technology of drugs production.

Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy.

Organization of pharmacy

101 Adamenko G.V., Novitskaya V.A.

The peculiarities of pharmaceutical consulting
when realizing dietary supplements and specialized
products

Pedagogics and psychology of higher school

108 Aliakhnovich N.S., Yanchanka U.V.

Innovative methods of monitoring students'
knowledge and competencies under conditions
of supervised independent work using the Moodle
distance learning system

Case from practice

**114 Pristupa V.V., Karalkova N.K., Kozhar V.L.,
Katulskaya T.V.**

Unilateral progressive enophthalmos caused
by a neoplasm in the anterior part of the orbit

Brief communication

121 Tsikhanouskaya I.V., Alexsandrov V.V.

Hair Specific Skindex-29: the first stage of validation
and preliminary questionnaire survey

Jubilee

124 To the 85th anniversary of M.A. Nikolskiy

К юбилею Сергея Альбертовича Сушкова. 60 лет со дня рождения	126	To the 60th anniversary of S.A. Sushkov
Некролог	128	Obituary
Новости	131	News
Правила для авторов	133	Instructions for authors

СКРИНИНГ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

КИРПИЧЕНКО А.А., БАРЫШЕВ А.Н.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 8-16.

ANXIETY AND DEPRESSION SCREENING IN GENERAL MEDICAL PRACTICE: THE CURRENT STATE OF THE MATTER

KIRPICHENKA A.A., BARYSHAU A.N.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(5):8-16.

Резюме.

Скрининг тревоги и депрессии у пациентов в общемедицинской амбулаторной практике является весьма насущной проблемой современной медицины. В данном литературном обзоре авторы обобщают и систематизируют разрозненные и противоречивые данные относительно скрининга тревожных и депрессивных расстройств, а также вносят предложения по его оптимизации в общей врачебной практике. В статье сделан акцент на актуальные проблемы по организации скрининга и основные препятствия, которые мешают его эффективному внедрению в общую врачебную практику. Рассматриваются проблемные вопросы гипердиагностики тревожно-депрессивных расстройств и последующего неадекватного лечения, психиатрическая стигма и дополнительные трудозатраты врачей в ходе амбулаторного приёма. Особое внимание обращается на необходимость дальнейшей оптимизации скрининга тревоги и депрессии для повышения эффективности оказания психиатрической и психотерапевтической помощи пациентам в амбулаторно-поликлинической сети. По мнению авторов, для этого необходимо в ближайшее время осуществить ряд изменений на законодательном уровне.

Ключевые слова: скрининг, тревога, депрессия, общая врачебная практика.

Abstract.

Screening of anxiety and depression disorders in general medical practice is a very important problem of modern medicine. In this literature review, the authors summarize and systematize scattered and conflicting data regarding the screening of anxiety and depressive disorders, as well as make suggestions aimed at its optimization in general medical practice. The article focuses on current problems in the organization of screening and the main obstacles that prevent its effective introduction into general medical practice. The problematic issues of overdiagnosis of anxiety and depressive disorders and subsequent inadequate treatment, psychiatric stigma and additional labor input of doctors during outpatient visits are considered. Particular attention is drawn to the need to further optimize the screening of anxiety and depression in order to increase the effectiveness of providing psychiatric and psychotherapeutic care to patients in an outpatient network. For this, in the judgement of the authors, it is necessary to implement a number of changes at the legislative level in the very near future.

Key words: screening, anxiety, depression, general medical practice.

Тревожные и депрессивные расстройства занимают ведущее место в Глобальном Бремене Заболеваний (Global Burden of Disease). Значение тревоги и депрессии в общественном здравоохранении усугубляется её последствиями, в част-

ности ростом преждевременной смерти от коморбидных соматических заболеваний, повышением риска суицида, а также значимым влиянием тревоги и депрессии матери на развитие ребёнка [1, 2]. В то же время существует большое количе-

ство данных об эффективном лечении тревоги и депрессии антидепрессантами и краткосрочными формами психотерапии, причём данные формы лечения всё чаще и чаще рассматриваются в контексте использования в общей врачебной практике. Несмотря на убедительные доказательства о необходимости лечения тревоги и депрессии, огромное количество людей, страдающих от данных расстройств, не получают лечения, а основной барьер при этом – низкая выявляемость тревоги и депрессии на уровне оказания первичной медицинской помощи [3].

Так как большинство людей с тревожно-депрессивными расстройствами в первую очередь обращаются за помощью к врачам соматического профиля тех поликлиник, в которых обслуживаются, можно сделать закономерное предположение, что лечение могло бы быть более эффективным, если бы врачи использовали стандартизированные тесты для выявления этой категории пациентов. Однако у скрининга тревожных и депрессивных расстройств есть как свои аргументы «за», так и аргументы «против».

С одной стороны, скрининг может улучшить показатели диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств в общемедицинской сети, что в целом приведёт к улучшению результатов для самих пациентов. Также для экономики в целом может быть выгодно сокращение ненужных расходов на здравоохранение, связанных с недиагностированными психическими проблемами со здоровьем. С другой стороны, скрининг может быть потенциально опасен своими ложноположительными результатами. Это может привести к гипердиагностике тревожно-депрессивных расстройств и последующему необоснованному использованию психофармакотерапии и психотерапии, что также может отвлечь и без того ограниченные ресурсы здравоохранения от пациентов с реальными проблемами психического и соматического здоровья. А если ресурсов здравоохранения не хватает на организацию должной помощи, то использование скрининга в этом случае, по меньшей мере, не этично по отношению к пациентам.

Данный литературный обзор является весьма актуальным в свете последних изменений Закона «Об оказании психиатрической помощи» и введении нового клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с психическими и поведенческими расстройствами врачами общей практики» [4, 5].

Цель работы – обобщить и систематизировать разрозненные и противоречивые данные относительно скрининга тревожных и депрессивных расстройств, а также внести предложения по его оптимизации в общей врачебной практике.

Материал и методы

Был произведен поиск медицинской литературы по проблеме скрининга тревожных и депрессивных расстройств в общей врачебной практике с использованием данных в системах PubMed, Medscape, Cochrane, eLIBRARY, а также публикаций и материалов сети интернет по данной теме. Были обобщены и проанализированы данные русскоязычных и англоязычных информационных источников, опубликованных за период по май 2020 года.

Результаты и обсуждение

Общие положения. Про преимущества скрининга в ранней диагностике и профилактике заболеваний всерьёз начали вести речь лишь к середине прошлого века на основании успешного опыта проведения массовой флюорографии для выявления больных туберкулезом. Собственно, с того времени учёные стали более активно оценивать скрининговые вмешательства на возможность использования в качестве эффективного средства профилактики и раннего выявления более широкого круга заболеваний. И уже в 1968 году Wilson J, Jungner G опубликовали свой труд «Принципы и практика скрининга для выявления заболеваний», который был и остаётся одной из фундаментальных работ в этой области [6]. Критерии программ скрининга, сформированные в конце 60-ых, весьма значительно повлияли на развитие всей отрасли профилактической медицины и во многом остаются актуальными на сегодняшний день [6]. В настоящее время наиболее полно оценить эффективность, целесообразность и рентабельность скрининговых программ можно на основании критериев Национального скринингового комитета Великобритании [7].

Что же касается необходимости рутинного скрининга тревожных и депрессивных расстройств в общей врачебной практике, то к середине 2020 года мировое научное сообщество всё ещё не пришло к единому мнению. По-прежнему существует дефицит качественных рандомизированных контролируемых исследований в этой

области для тревожных расстройств, а также имеются ограниченные данные относительно скрининга депрессии. Тем не менее, в этом вопросе мы можем опираться на отдельные рекомендации зарубежных научно-практических сообществ, которые представлены в таблице 1.

Наиболее актуальные и системные рекомендации относительно скрининга депрессии для возрастной популяции старше 18 лет были предложены Специальной группой по профилактическим услугам США [14]. Данные представлены в таблице 2.

Подобного рода рекомендаций для скрининга тревожных расстройств на данный момент не разработано. Однако имеются данные мета-анализа, который включал в себя 24 исследования за период с августа 1980 по июнь 2014 года с общим количеством пациентов 34902 человек. По результатам исследования чувствительность в верификации диагноза тревожных расстройств у врачей общей практики была в два раза выше при использовании вспомогательных шкал (63,6%, 95% доверительный интервал (ДИ) 50,3-75,1%), чем при их отсутствии (30,5%, 95% ДИ 20,7-42,5%) [15].

Потенциальные проблемы. Основные аргументы, которые приводят противники скри-

нинга тревоги и депрессии в общей врачебной практике – это риск гипердиагностики тревожно-депрессивных расстройств и последующего неадекватного лечения, психиатрическая стигма и дополнительные трудозатраты врачей в ходе амбулаторного приёма. По всему миру в общей врачебной практике часть пациентов, страдающих от тревоги и/или депрессии, часто получает неверный «соматический» диагноз, в то время как другая часть пациентов, не имеющих этих расстройств, получает ошибочный диагноз психического расстройства. В то же время, по сообщениям ВОЗ, в странах с низким и средним уровнем дохода от 76% до 85% людей, страдающих нарушениями психического здоровья, не получают никакого лечения [16]. Также напомним, что положительные результаты скрининга на тревогу и/или депрессию – это повод для более углубленного обследования конкретного пациента на предмет наличия либо отсутствия у него психической патологии, а не прямое руководство к установлению диагноза и назначения лечения. Поэтому, на наш взгляд, проблема гипердиагностики психических расстройств должна решаться не через политику ограничения использования инструментов скрининга, а путём более активного обучения врачей на соответствующих темати-

Таблица 1 – Рекомендации научно-практических сообществ по скринингу тревоги и депрессии

Источник	Рекомендации
Американская академия семейных врачей	Проводить скрининг депрессии среди взрослого населения, включая беременных и женщин в послеродовом периоде. Скрининг должен проводиться при наличии адекватных систем для обеспечения точного диагноза, эффективного лечения и надлежащего наблюдения [8].
Американская академия педиатрии	Проверять матерей на наличие послеродовой депрессии при посещении ребенка в течение 1, 2 и 4 месяцев [9].
Американский колледж профилактической медицины	Обследовать всех взрослых на наличие депрессии. Для обеспечения точной диагностики и лечения все врачи первичного звена должны располагать диагностическими системами либо в рамках самой первичной помощи, либо в сотрудничестве с профессионалами в области психического здоровья [10].
Американский колледж акушеров-гинекологов	Хотя бы раз в перинатальный период обследовать пациентов на наличие симптомов депрессии и тревоги. Скрининг должен сочетаться с соответствующим последующим наблюдением и лечением [11].
Канадская целевая группа по профилактической медицинской помощи	Не рекомендует проводить регулярный скрининг на депрессию у взрослых, которые подвержены среднему риску депрессии, или в подгруппах населения, которые могут подвергаться повышенному риску депрессии [12].
Институт усовершенствования клинических систем	Рекомендует клиницистам использовать стандартизированный инструмент для скрининга депрессии, если она подозревается на основании факторов риска или клинической картины [13].

Таблица 2 – Рекомендации Специальной группы по профилактическим услугам США по скринингу депрессии

Факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> • Более высокий уровень распространенности депрессии имеют женщины, молодые люди и взрослые средних лет, а также люди с низким уровнем образования, разведенные или безработные. • Лица с хроническими заболеваниями, другими нарушениями психического здоровья или семейной историей психических расстройств также подвергаются повышенному риску развития депрессии. • Факторы риска у пожилых людей включают в себя: инвалидность или наличие хронического заболевания, хроническую бессонницу, беспокойства, одиночество и депрессию в анамнезе. • Факторы риска во время беременности и в послеродовом периоде включают: низкую самооценку, недостаточный уход за ребенком, стресс, пренатальную тревожность, жизненный стресс, снижение социальной поддержки, статус одиноких / не состоящих в браке, депрессию в анамнезе, инфантилизм, предыдущую послеродовую депрессию, низкий социально-экономический статус и нежелательную беременность.
Скрининговые тесты	<ul style="list-style-type: none"> • Обычно используемые инструменты скрининга депрессии у взрослых включают опросник здоровья пациента в различных формах и госпитальную шкалу тревоги и депрессии. • У пожилых пациентов – гериатрическую шкалу депрессии. • У беременных женщин и в послеродовом периоде используется Эдинбургская Шкала послеродовой депрессии. • Положительные результаты скрининга должны привести к дополнительной оценке, которая учитывает тяжесть депрессии, сопутствующие психологические проблемы, альтернативные диагнозы и медицинские условия.
Интервал Скрининга	Оптимальные сроки и интервал для скрининга депрессии неизвестны. Прагматичный подход может включать скрининг всех взрослых, которые ранее не проходили скрининг, и использование клинического мышления с учетом факторов риска, сопутствующих состояний и жизненных событий, чтобы определить, оправдан ли дополнительный скрининг пациентов с высоким риском.
Лечение и вмешательства	Эффективное лечение депрессии у взрослых, как правило, включает антидепрессанты или специфические психотерапевтические подходы, отдельно или в сочетании. Учитывая потенциальный вред для плода и новорожденного ребенка от определенных фармакологических препаратов, клиницистам рекомендуется рассмотреть основанные на фактических данных консультационные вмешательства при ведении депрессии у беременных или кормящих женщин.

ческих семинарах, тренингах и курсах повышения квалификации.

Ещё один потенциальный вред, о котором часто идёт речь, – это избыточное назначение антидепрессантов, которые имеют свои побочные эффекты. В частности, врачи первичного звена опасаются назначать антидепрессанты в связи с увеличением риска суицидального поведения и риска развития кровотечений желудочно-кишечного тракта у пожилых. На этот счёт в обзоре USPSTF за 2009 год было найдено 7 исследований, в которых сравнивали связанные с самоубийством события у взрослых, получавших СИОЗС и другие антидепрессанты второго поколения с плацебо. Ни в одном исследовании не сообщалось о значительном увеличении числа

завершённых самоубийств у взрослых, получавших антидепрессанты, а для выборки пациентов старше 65 лет применение антидепрессантов, по-видимому, защищало от суицидального поведения (ОШ, 0,06 [ДИ 95%, 0,01-0,58]) [17, 18].

Относительно риска кровотечения у пожилых людей, получавших СИОЗС, имеется 1 исследование хорошего качества, в котором отражено, что риск кровотечения значительно увеличивался с возрастом: с 4,1 госпитализации на 1000 взрослых в возрасте от 65 до 70 лет до 12,3 госпитализации на 1000 взрослых в возрасте от 80 до 89 лет. Вероятность возникновения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у взрослых в возрасте от 40 до 79 лет, которые принимали СИОЗС (ОШ, 3,0 [95% ДИ,

2,1-4,4)), была намного выше, когда они также принимали нестероидный противовоспалительный препарат (ОШ, 15,6 [ДИ 95%, 6,6-36,6]) [19].

Вопрос психиатрической стигмы частично решён внесением изменений в Закон «Об оказании психиатрической помощи», где оговаривается, что заключение врача общей практики о состоянии психического здоровья пациента носит предварительный характер и не является основанием для решения вопроса об ограничении его прав и свобод [4]. Также стоит отметить, что одна из основных идей данного Закона заключается в повышении доступности психиатрической помощи. Однако специалистам в области оказания психиатрической помощи стоит продолжить проведение психообразования для населения нашей страны через СМИ с целью снижения уровня потенциальной самостигматизации, а также делать акцент на развитие междисциплинарного подхода к лечению пациентов с тревожной и/или депрессивной симптоматикой.

Что же касается дополнительных трудовых затрат в ходе врачебного приёма, то использование многих диагностических психометрических шкал действительно является обременительным для повседневной врачебной практики из-за их объёмности, сложности в подсчётах и интерпретации результатов. В этой связи, во время амбулаторного приёма не представляется возможным в полной мере использовать диагностические шкалы (шкалы Гамильтона, Кови, Голдберга, Бека и др.), которые широко применяются в клинических исследованиях и требуют, помимо всего прочего, специальной подготовки врача [20]. Некоторым подспорьем для скрининга могут служить валидизированные в Российской Федерации опросники для самооценки уровня тревоги (шкалы Тэйлора, Шихана, Спилбергера-Ханина, Цунга, госпитальная шкала тревоги и депрессии), которые заполняются пациентом, например, во время ожидания приема врача [20].

Для врачей амбулаторно-поликлинической службы особенно актуальным является использование психометрических шкал, которые являются краткими, многофункциональными и простыми в подсчёте баллов. Причём под многофункциональностью понимается возможность использования шкалы не только для скрининга, но также для оценки тяжести тревожной симптоматики, постановки предварительного диагноза и регистрации изменения тяжести состояния при повторном обследовании [21]. И решить эту про-

блему можно либо через разработку принципиально новых диагностических шкал, либо через адаптацию уже имеющихся.

Инструменты для скрининга. Согласно пункту 2.6 Приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении примерного перечня методов и методик оказания психологической помощи, рекомендуемых к применению в государственных организациях здравоохранения» для диагностики клинических проявлений эмоциональных расстройств в нашей стране рекомендованы [22]:

- «Шкала оценки тревоги Гамильтона»;
- «Шкала оценки депрессии Гамильтона»;
- «Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга»;
- «Опросник депрессии Бека»;
- «Шкала самооценки депрессии Зунга»;
- «Госпитальная шкала тревоги и депрессии»;
- «Опросник выраженности психопатологических состояний».

В этом отношении требованиям краткости, простоты, безопасности и точности из представленных шкал на роль скринингового инструмента для рутинного использования в общей врачебной практике в большей мере подходит лишь «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (далее HADS) [23].

Шкала HADS является эффективным самоопросником для скрининга симптомов тревоги и депрессии, которая используется во всём мире при проведении клинических исследований, а в некоторых странах – и в клинической практике. Шкала была валидизирована в России [24]. HADS состоит из 14 вопросов и разделена на 2 подшкалы – тревоги и депрессии. Данные подшкалы включают в себя по 7 вопросов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов. Сумма баллов по каждой из подшкал ≥ 8 баллов свидетельствует о наличии симптомов тревоги или депрессии [25].

Однако следует обратить внимание на тот факт, что в Республике Беларусь большинство психологических тестов содержат нормативные данные, полученные в России или СССР, а это противоречит критериям надёжности и валидности теста. В этом отношении шкала HADS является исключением. Мы полностью согласны с Асанович М.А. в том, что никакие ссылки или приведенные в литературе сведения об адаптации используемой психодиагностической мето-

дики за пределами РБ не могут являться научным и этическим основанием для применения данной методики в Республике Беларусь [26]. Фактически, на данный момент в нашей стране нет ни одной валидной шкалы для скрининга тревоги и депрессии в общей врачебной практике.

Заключение

Вопросы скрининга до сих пор остаются проблемным полем профилактической медицины, и задача организаторов здравоохранения – взвешенно подходить к его внедрению в конкретной системе здравоохранения. В Республике Беларусь на законодательном уровне созданы условия для эффективного оказания помощи пациентам с клинической тревогой и депрессией в общей врачебной практике, однако алгоритмы междисциплинарного взаимодействия только начинают внедряться и ещё в полной мере не отработаны. К сожалению, в Постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.03.2020 № 13 «Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с психическими и поведенческими расстройствами врачами общей практики»» никак не оговорены вопросы скрининга тревожных и депрессивных расстройств [5]. Для себя мы ставим задачу в кратчайшие сроки устранить образовавшееся «слепое пятно» и предложить врачам общей практики эффективные инструменты для скрининга тревожных и депрессивных расстройств, которые будут краткими, простыми, удобными в использовании и, самое главное, адаптированными и валидизированными для применения на территории Республики Беларусь. В направлении дальнейшей работы по оптимизации скрининга тревоги и депрессии в общей врачебной практике мы видим следующие шаги:

1. Поиск и изучение потенциально эффективных инструментов скрининга, их адаптация и валидизация.

2. Локальное внедрение скрининговых инструментов в практическое здравоохранение. Изучение обратной связи от врачей и пациентов для оптимизации алгоритмов междисциплинарного взаимодействия в рамках скрининга, в том числе с использованием информационных технологий. Разработка методических рекомендаций и инструкций по скринингу тревоги и депрессии в общей врачебной практике.

3. Широкое внедрение в государственную

систему здравоохранения полученных результатов и дальнейшее совершенствование в обучении врачей общей практики вопросам скрининга и диагностики тревожных и депрессивных расстройств.

Уже сейчас мы хотели бы вынести на рассмотрение вопрос об обязательном ежегодном скрининге на тревогу и депрессию всех пациентов 3 группы диспансерного наблюдения согласно действующему Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации» от 12 августа 2016 года № 96 [27]. Актуализируя этот вопрос, мы исходим из имеющихся данных о распространённости тревожных и депрессивных расстройств среди пациентов амбулаторно-поликлинической сети на уровне, как минимум, 8-20%, а также их тесной взаимосвязи с широким кругом хронических соматических заболеваний, где уровень тревоги и депрессии может достигать 60-70% [28-30]. Кроме того, в практическом здравоохранении зачастую делается акцент исключительно на выявлении у пациентов депрессии, а тревожным расстройствам придаётся существенно меньшее значение. На наш взгляд, ввиду высокой коморбидности тревоги и депрессии такое разделение нецелесообразно и тревожно-депрессивные расстройства следует диагностировать в едином комплексе, используя для этого подходящие скрининговые шкалы.

Литература

1. Reynolds, C. F. Screening for depression: the global mental health context / C. F. Reynolds, V. Patel // World Psychiatry. – 2017 Oct. – Vol. 16, N 3. – P. 316–317.
2. Anxiety and depression in general practice outpatients: the long-term change process / F. Shimada [et al.] // Int. J. Gen. Med. – 2018 Feb. – Vol. 11. – P. 55–63.
3. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Шальнова [и др.] // Терапевт. арх. – 2014. – Т. 86, № 12. – С. 53–60.
4. Об изменении Закона Республики Беларусь «Об оказании психиатрической помощи»: Закон Респ. Беларусь, 11 нояб. 2019 г., № 255-3 // Национальный Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2020. – Режим доступа: <http://pravo.by/document/?guid=3961&p0=H11900255>. – Дата доступа: 23.10.2020.
5. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с психическими и поведенческими расстройствами врачами общей практики»: постановле-

- ние М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2 марта 2020 г., № 13 // Национальный Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2020. – Режим доступа: http://pravo.by/upload/docs/op/W22035194p_1585602000.pdf. – Дата доступа: 23.10.2020.
6. Wilson, J. M. G. Principles and Practice of Screening for Disease / J. M. G. Wilson, G. Jungner. – Geneva, 1968. – 200 p.
7. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme [Electronic resource] : guidance. – Mode of access: <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>. – Date of access: 26.10.2020.
8. Clinical preventive service recommendation: depression [Electronic resource] / American Academy of Family Physicians. – Mode of access: <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/depression.html>. – Date of access: 26.10.2020.
9. Earls, M. F. Incorporating recognition and management of perinatal and postpartum depression into pediatric practice / M. F. Earls ; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health American Academy of Pediatrics // Pediatrics. – 2010 Nov. – Vol. 126, N 5. – P. 1032–1039.
10. Nimalasuriya, K. Screening adults for depression in primary care: a position statement of the American College of Preventive Medicine / K. Nimalasuriya, M. T. Compton, V. J. Guillory ; Prevention Practice Committee of the American College of Preventive Medicine // J. Fam. Pract. – 2009 Oct. – Vol. 58, N 10. – P. 535–538.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 630. Screening for perinatal depression / Committee on Obstetric Practice // Obstet. Gynecol. – 2015 May. – Vol. 125, N 5. – P. 1268–1271.
12. Recommendations on screening for depression in adults / M. Joffres [et al.] // CMAJ. – 2013 Jun. – Vol. 185, N 9. – P. 775–782.
13. Adult Depression in Primary Care / J. Mitchell [et al.]. – Bloomington : Institute for Clinical Systems Improvement, 2013. – 129 p.
14. Screening for Depression in Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statemen / A. L. Siu [et al.] // JAMA. – 2016 Jan. – Vol. 315, N 4. – P. 380–387.
15. Detection of anxiety disorders in primary care: a meta-analysis of assisted and unassisted diagnoses / E. Olariu [et al.] // Depress. Anxiety. – 2015 Jul. – Vol. 32, N 7. – P. 471–484.
16. Депрессия [Электронный ресурс] : информ. бюл. // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Вашингтон, 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>. – Дата доступа: 26.10.2020.
17. Screening for Depression in Adults and Older Adults in Primary Care: An Updated Systematic Review: Evidence Synthesis No. 75 / E. A. O'Connor [et al.]. – Rockville : Agency for Healthcare Research and Quality, 2009. – 167 p.
18. Clinical review: relationship between antidepressant drugs and suicidality in adults [Electronic resource] / Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration. – Mode of access: <https://www.baumhedlundlaw.com/documents/pdf/dolin-trial-exhibits/jx-13-clinical-review-relationship-between-antidepressant-drugs-and-suicidality-in-adults.pdf>. – Date of access: 26.10.2020.
19. Dalton, S. O. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? / S. O. Dalton, H. T. Sorensen, C. Johansen // CNS Drugs. – 2006. – Vol. 20, N 2. – P. 143–151.
20. Гуров, В. А. Тревожные расстройства в общей врачебной практике: аспекты клиники и терапии / В. А. Гуров, В. Э. Медведев // Арх. внутр. медицины. – 2011. – № 2. – С. 15–19.
21. Русскоязычные версии опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики / Н. В. Погосова [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 18–24.
22. Об утверждении примерного перечня методов и методик оказания психологической помощи, рекомендуемых к применению в государственных организациях здравоохранения : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 29 июня 2018 г., № 662 // База НПА Министерства здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Минск, 2020. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=328669. – Дата доступа: 26.10.2020.
23. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. – 1983 Jun. – Vol. 67, N 6. – P. 361–370.
24. Андриюшенко, А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А. В. Андриюшенко, М. Ю. Дробижев, А. В. Добровольский // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 5. – С. 11–18.
25. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland [et al.] // J. Psychosom. Res. – 2002 Feb. – Vol. 52, N 2. – P. 69–77.
26. Ассанович, М. А. Проблема научного измерения в психодиагностике / М. А. Ассанович // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 1. – С. 9–13.
27. Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 12 авг. 2016 г., № 96 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс] : [сайт]. – Минск, 2020. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-belorusskikh-grazhdan/dispenserizatsiya.php>. – Дата доступа: 26.10.2020.
28. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations / O. Remes [et al.] // Brain Behav. – 2016 Jun. – Vol. 6, N 7. – e00497.
29. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP) / A. Serrano-Blanco [et al.] // Soc. Psychiat. Epidemiol. – 2010 Feb. – Vol. 45, N 2. – P. 201–210.
30. Mental disorders in primary care: prevalence and comorbidity among disorders. Results from the functional illness in primary care (FIP) study / T. Toft [et al.] // Psychol. Med. – 2005 Aug. – Vol. 35, N 8. – P. 1175–1184.

Поступила 19.06.2020 г.
Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Reynolds CF, Patel V. Screening for depression: the global mental health context. *World Psychiatry*. 2017 Oct;16(3):316-317. doi: 10.1002/wps.20459
2. Shimada F, Ohira Y, Hirota Y, Ikegami A, Kondo T, Shikino K, et al. Anxiety and depression in general practice outpatients: the long-term change process. *Int J Gen Med*. 2018 Feb;11:55-63. doi: 10.2147/IJGM.S130025
3. Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Dupliakov DV, i dr. The prevalence of anxiety and depression in various regions of the Russian Federation and its association with socio-demographic factors (according to the ESSE-RF study). *Terapevt Arkh*. 2014;86(12):53-60. (In Russ.)
4. On amendments to the Law of the Republic of Belarus «On the provision of psychiatric care»: *Zakon Resp Belarus'*, 11 noiab 2019 g, № 255-3. *Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'*. V: *Natsional'nyi Internet-portal Respubliki Belarus'* [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. Rezhim dostupa: <http://pravo.by/document/?guid=3961&p0=H11900255>. Data dostupa: 23.10.2020. (In Russ.)
5. On the approval of the clinical protocol «Diagnostics and treatment of patients with mental and behavioral disorders by general practitioners»: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 2 marta 2020 g, № 13. *Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'*. V: *Natsional'nyi Internet-portal Respubliki Belarus'* [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. Rezhim dostupa: http://pravo.by/upload/docs/op/W22035194p_1585602000.pdf. Data dostupa: 23.10.2020. (In Russ.)
6. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva; 1968. 200 p.
7. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme: guidance. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>. [Accessed 26th Oct 2020]
8. American Academy of Family Physicians. Clinical preventive service recommendation: depression. Available from: <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/depression.html>. [Accessed 26th Oct 2020]
9. Earls MF; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health American Academy of Pediatrics. Incorporating recognition and management of perinatal and postpartum depression into pediatric practice. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):1032-9. doi: 10.1542/peds.2010-2348
10. Nimalasuriya K, Compton MT, Guillory VJ; Prevention Practice Committee of the American College of Preventive Medicine. Screening adults for depression in primary care: a position statement of the American College of Preventive Medicine. *J Fam Pract*. 2009 Oct;58(10):535-8.
11. Committee on Obstetric Practice. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion No. 630. Screening for perinatal depression. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125(5):1268-71. doi: 10.1097/01.AOG.0000465192.34779.dc
12. Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J, Lewin G, Pottie K, Shaw E, et al. Recommendations on screening for depression in adults. *CMAJ*. 2013 Jun;185(9):775-82. doi: 10.1503/cmaj.130403
13. Mitchell J, Trangle M, Degnan B, Gabert T, Haight B, Kessler D, et al. Adult Depression in Primary Care. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement; 2013. 129 p.
14. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Baumann LC, Davidson KW, Ebell M, et al. Screening for Depression in Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statemen. *JAMA*. 2016 Jan;315(4):380-7. doi: 10.1001/jama.2015.18392
15. Olariu E, Forero CG, Castro-Rodriguez JI, Rodrigo-Calvo MT, Álvarez P, Martín-López LM, et al. Detection of anxiety disorders in primary care: a meta-analysis of assisted and unassisted diagnoses. *Depress Anxiety*. 2015 Jul;32(7):471-84. doi: 10.1002/da.22360
16. Depression [Elektronnyi resurs]: inform biul. V: *Vsemimaia organizatsiia zdravookhraneniia: [sait]*. Washington, USA; 2020. Rezhim dostupa: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Data dostupa: 26.10.2020. (In Russ.)
17. O'Connor EA, Whitlock EP, Gaynes B, Beil TL. Screening for Depression in Adults and Older Adults in Primary Care: An Updated Systematic Review: Evidence Synthesis No. 75. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009. 167 p.
18. Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration. Clinical review: relationship between antidepressant drugs and suicidality in adults. Available from: <https://www.baumhedlundlaw.com/documents/pdf/dolin-trial-exhibits/jx-13-clinical-review-relationship-between-antidepressant-drugs-and-suicidality-in-adults.pdf>. [Accessed 26th Oct 2020]
19. Dalton SO, Sorensen HT, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding: what is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs*. 2006;20(2):143-51. doi: 10.2165/00023210-200620020-00005
20. Gurov VA, Medvedev VE. Anxiety disorders in general practice: clinical and therapeutic aspects. *Arkh Vnutr Meditsiny*. 2011;(2):15-9. (In Russ.)
21. Pogosova NV, Dovzhenko TV, Babin AG, Kursakov AA, Vygodin VA. Russian-language versions of the PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detecting depression in patients of general medical outpatient practice. *Kardiologicheskie Terapii Profilaktika*. 2014;13(3):18-24. (In Russ.)
22. On the approval of an indicative list of methods and techniques for the provision of psychological assistance, recommended for use in public health organizations: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 29 iunia 2018 g, № 662. V: *Baza NPA Ministerstva zdravookhraneniia Respubliki Belarus'* [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2020. Rezhim dostupa: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-mpa.php?ELEMENT_ID=328669. Data dostupa: 26.10.2020. (In Russ.)
23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
24. Andriushenko AV, Drobizhev Mlu, Dobrovol'skii AV. Comparative assessment of the CES-D, BDI and HADS scales (d) in the diagnosis of depression in general medical practice. *Zhurn Nevrologii Psikiatrii im SS Korsakova*. 2003;103(5):11-8. (In Russ.)
25. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002 Feb;52(2):69-77.

- doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3
26. Assanovich MA. The problem of scientific measurement in psychodiagnostics. Zhurn GrGMU. 2014;(1):9-13. (In Russ.)
27. On the approval of the instructions on the procedure for conducting medical examination: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 12 avg 2016 g, № 96. V: Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus' [Elektronnyi resurs]: [sait]. Minsk, RB; 2020. Rezhim dostupa: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-belorusskikh-grazhdan/dispenserizatsiya.php>. Data dostupa: 26.10.2020. (In Russ.)
28. Remes O, Brayne C, van der Linde R, Lafortune L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. Brain Behav. 2016 Jun;6(7):e00497. doi: 10.1002/brb3.497
29. Serrano-Blanco A, Palao DJ, Luciano JV, Pinto-Meza A, Luján L, Fernández A, et al. Prevalence of mental disorders in primary care: results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). Soc Psychiat Epidemiol. 2010 Feb;45(2):201-10. doi: 10.1007/s00127-009-0056-y
30. Toft T, Fink P, Oernboel E, Christensen K, Frostholm L, Olesen F. Mental disorders in primary care: prevalence and comorbidity among disorders. Results from the functional illness in primary care (FIP) study. Psychol Med. 2005 Aug;35(8):1175-84. doi: 10.1017/s0033291705004459

Submitted 19.06.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Кирпиченко А.А. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4861-2324>;

Барышев А.Н. – ассистент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Kirpichenko A.A. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychiatry & Narcology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4861-2324>;

Baryshau A.N. – lecturer of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210039, г. Витебск, ул. П. Бровки, 37-57. E-mail: kirpi@tut.by – Кирпиченко Андрей Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210039, Vitebsk, 37-57 P. Brovki str. E-mail: kirpi@tut.by – Andrey A. Kirpichenko.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К АЛЛЕРГЕНАМ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ У ДЕТЕЙ. ЧАСТЬ 1

ЗАВОДНИК Л.Б.¹, ХОХА Р.Н.², ХОХА А.М.³

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

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

³Гродненский государственный аграрный университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 17-26.

SENSIBILIZATION TO THE ALLERGENS OF DOMESTIC DUST MITES IN CHILDREN. PART 1

ZAVODNIK L.B.¹, KHOKHA R.N.², KHOKHA A.M.³

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

²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

³Grodno State Agrarian University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(5):17-26.

Резюме.

Аллергические заболевания представляют серьезную проблему современной медицины. Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам является одним из ключевых факторов формирования респираторных аллергозов. Среди аэроаллергенов важное значение играют аллергенные компоненты домашней пыли – клещи *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*, составляющие до 90% акарофауны жилых помещений. В формировании сенсибилизации к клещам домашней пыли также предполагается роль индивидуальных источников аллергенов. Сенсибилизация к мажорным компонентам аллергена клещей домашней пыли ассоциируется с риском развития бронхиальной астмы, к минорным (Der p 10) – риском развития перекрестных реакций с тропомиозином других беспозвоночных, тропомиозином человека. Аллергены клещей домашней пыли (Der p 2 и Der f 2) могут быть ответственны за симптомы оральной клещевой анафилаксии, а также способствовать развитию сенсибилизации к бактериальным антигенам *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

В 1 части статьи изложены биология и источники клеща домашней пыли. Представлена классификация аллергенов, пути сенсибилизации и распространенность сенсибилизации к клещу домашней пыли у детей.

Ключевые слова: дети, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, аллергены клещей домашней пыли, сенсибилизация.

Abstract.

Allergic diseases are a serious problem in modern medicine. Sensitization to inhalation allergens is one of the key factors in the formation of respiratory allergoses. Among aeroallergens, allergenic components of domestic dust play an important role – mites *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*, that make up to 90% of the acarofauna of residential premises. In the formation of sensitization to domestic dust mites, the role of individual sources of allergens is also considered. Sensitization to the major components of the domestic dust mite allergens is associated with the risk of developing bronchial asthma, to minor ones (Der p 10) – the risk of cross-reactions with tropomyosin of other invertebrates, human tropomyosin. Domestic dust mite allergens (Der p 2 and Der f 2) may be responsible for the symptoms of oral tick-born anaphylaxis as well as for the development of sensitization to bacterial antigens of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Part 1 of this article outlines biology and sources of the domestic dust mite. The classification of allergens, sensitization pathways and the prevalence of sensitization to domestic dust mite in children are presented.

Key words: children, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, domestic dust mite allergens, sensitization.

Аллергические заболевания (АЗ) представляют серьезную проблему современной медицины. Сегодня каждый третий ребёнок в Европе страдает аллергией, а каждый десятый – астмой; в течение последних десятилетий отмечается рост распространенности АЗ, частота аллергии у детей в промышленно развитых странах выросла на 30-50%; наблюдается тенденция к расширению спектра сенсибилизации с ростом числа полисенсибилизированных пациентов, увеличению количества больных с тяжелым течением, повышению доли пациентов, резистентных к стандартной терапии, увеличению материальных затрат, связанных с оказанием полноценной помощи такой категории больных [1].

Домашняя пыль является важной составляющей экологической характеристики жилищных условий, содержит аллергены клеща. По определению ВОЗ аллергия к домашнему клещу представляет глобальную проблему для здоровья [2]. Домашняя пыль и содержащиеся в ней клещи являются наиболее частой причиной АЗ [3], 1-2% населения мира (65-130 миллионов человек) страдают от аллергии к клещу домашней пыли (КДП) [4].

Одно из первых упоминаний об аллергенных свойствах домашней пыли относится к XVII веку, когда фламандский врач Джон Баптиста описал болезнь у монаха, который начинал задыхаться, когда подметал пол в своей келье [5]. В 20-х годах прошлого столетия клещи хранения и домашняя пыль были признаны способными вызывать аллергические реакции. В 1960-х годах Voorhorst et al. [6] в Нидерландах и Miyamoto et al. [7] в Японии идентифицировали конкретные виды КДП в качестве основного источника аллергена домашней пыли, а Fain в 1966 году идентифицировал клеща *Dermatophagoides pteronyssinus* как основной источник аллергенов, ответственных за проявления респираторных симптомов, вызванных ингаляцией домашней пыли [8]. В 1981 году Tovey et al. идентифицировали фекальную частицу клеща как основной источник аллергена пылевого клеща [9].

Клещи – древние организмы, которые паразитировали на теплокровных позвоночных, но с течением времени обрели способность жить свободными. К настоящему времени в домашней пыли найдено около 150 видов дерматофагоидных или пироглифидных клещей. Самое большое распространение имеют клещи *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*)

и *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*), составляющие до 90% акарофауны жилых помещений. Длина тела взрослого клеща 250-350 мкм, продолжительность жизни составляет 65-100 дней и включает 3 этапа, каждый из которых прогрессирует быстрее при более высокой температуре и постоянной влажности. Клещи максимально размножаются при относительной влажности 75%, при относительной влажности <50% КДП неспособны поддерживать положительный водный баланс, обезвоживаются и, в конечном итоге, погибают. Клещи переживают сухие зимние месяцы в умеренном климате в неподвижной, устойчивой к высушиванию стадии нимфы. Питаются слущивающимися чешуйками эпидермиса человека, теплокровных животных и микрофлорой (плесневые грибы), развивающейся на них. КДП живут в дикой природе (птичьи гнезда, логова животных) и в современных домах рядом с людьми и домашними животными. Важно с точки зрения пациента с атопией: за жизненный цикл клещ производит около 1000 твердых фекальных шариков (сохраняются около 4 лет), диаметром около 25 мкм, каждый из которых окружен перитрофической мембраной, содержащей протеолитические пищеварительные ферменты. В 1 г домашней пыли встречается до нескольких тысяч особей, тогда как наличие даже 100-150 клещей уже способно вызвать выраженную сенсибилизацию у человека. КДП находят в обоих полушариях Земли, за исключением Арктики и очень холодного и сухого климата, например, в высокогорных районах Альп. *D. farinae* присутствуют на большей части территории США, *D. pteronyssinus* – на территории Европы.

Жилье человека обеспечивает КДП самую комфортную среду: влажность в пределах 70%, температура 20-25°C, кислород и продукты питания. Важнейшим фактором, способствующим росту и размножению КДП, является наличие влаги в окружающей среде. Клещи поглощают влагу непосредственно из окружающей среды в условиях высокой влажности и теряют воду при низкой влажности. Клещи плохо выживают при воздействии горячей воды и сушилок для одежды, но переносят короткие периоды замерзания. Воздействие прямых солнечных лучей является важным и финансово не затратным способом уничтожения КДП. Отмечаются сезонные колебания численности КДП: весной их количество возрастает в 2-3 раза, в летне-осенний период – в 4-9 раз. Наибольшее количество клещей находят

в частных домах. Наблюдается связь уровня аллергена КДП с проживанием в сельской местности, количеством людей, проживающих в доме, возрастом здания [10]. Уровень аллергена клещей выше в домах без кондиционера; в старых домах, особенно где есть мыши и тараканы; на рабочих местах, связанных с переработкой текстиля, чисткой ковров [11]. Мало клещей в сравнении с частными домами находят в квартирах в центре города; больницах, что, вероятно, является результатом более частого кондиционирования воздуха, отсутствия ковровых покрытий и мягкой мебели, частых уборок; общественных местах (школы); общежитиях (но их количество значительно увеличивается при наличии ковровых покрытий); кожаных диванах, деревянной мебели. На уровне отдельных резервуаров КДП и их аллергены обнаруживаются в объектах, которые отвечают требованиям клещей – высокой влажности и слабого освещения. Резервуарами с высоким уровнем численности клещей являются гостиные и спальни; кушетки, кровати и пол под ними; матрасы (после 4 месяцев их использования) и, особенно, старые матрасы в результате присутствия многих поколений клещей, обеспечивших накопление аллергенных отходов; нижний уровень двухъярусной кровати, где обитатель подвергается воздействию аллергена как сверху, так и снизу; места хранения детских игрушек; места отдыха домашних животных. Перьевые подушки долгое время считались важным местом пребывания КДП и воздействия их аллергенов, однако было обнаружено, что гораздо более высокие уровни аллергена клеща были в синтетических подушках, чем перьевых. Очевидный парадокс был разрешен открытием, что плотная ткань на перьевой подушке, используемая для предотвращения проникновения перьев, действовала как барьер для проникновения клеща. КДП колонизируют хранилища для зерна (пшеница, кукуруза, овес, ячмень) и сена, места хранения корма домашних животных. Клещи также могут загрязнять пищевые продукты из зерна (мука, крупы, пекарские смеси), особенно в случае их хранения во влажной среде [12]. Важно с точки зрения пациента с атопией: не так важен аллерген клеща в конкретном субстрате, как важен аллерген клеща, который напрямую контактирует с эпителием глаз, верхних и нижних дыхательных путей, кожи и кишечника. Более 80% аллергена клещей находится в виде частицы >10 мкм и не обнаруживается в воздухе. Высокая концентрация аллерге-

нов КДП в постелях привела к предположению, что большая часть их воздействия происходит во время сна, однако было установлено, что самый высокий уровень воздействия КДП (1117 пг/м³, 95% ДИ: 289-4314) наблюдался в течение дня (в общественном транспорте), а самый низкий – в течение ночи (в постели (45 пг/м³, 95% ДИ: 17-117)), что составило 9,8% от общего суточного воздействия [13]. Авторы данного исследования пришли к выводу, что более высокая доля общего воздействия КДП в течение дня может помочь объяснить низкую эффективность элиминационных мероприятий, направленных на постели, и предлагают учитывать индивидуальные источники аллергенов (на работе, в общественном транспорте и др.).

КДП следует рассматривать как организм, несущий собственные аллергены с характерными свойствами и содержащий эндосимбиотические и/или загрязняющие микробные компоненты. Собственные аллергены представлены двумя основными группами: белками пищеварительного тракта, выделяющими в окружающую среду в составе фекальных шариков, и структурными белками клеща [14]. В соответствии с системой номенклатуры Линнея была предложена классификация аллергенов КДП, которая поддерживается ВОЗ и Подкомитетом по номенклатуре Международного союза иммунологических обществ (IUIS). Известные в настоящее время аллергены КДП и их характеристики представлены в таблице 1. Наиболее важными для клинициста аллергенами КДП являются Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2, Der p 10, Der p 23. Der p 1 и Der f 1 (мажорные) – цистеиновые протеазы, обнаруживаются у 70–100% пациентов, чувствительных к клещу; Der p 2 и Der f 2 (мажорные) – семейство NPC 2 (Niemann-Picktype C2 proteins, белки Нимана – Пика типа C2), обнаруживаются у 80-100% пациентов, чувствительных к клещу; Der p 10 (минорный) – тропомиозин, частота обнаружения около 10% у чувствительных к клещу пациентов; Der p23 (мажорный) – перитрофин-подобный белок, обнаруживается у 74% сенсibilизированных пациентов [15]. Обнаружение специфического IgE к Der p 1 и Der p 2 прогностически значимо для развития астмы; обнаружение специфического IgE к Der p 2 и Der f 2 свидетельствует о риске развития тяжелой астмы [16]. Der p 10 является маркером перекрестной реактивности КДП с тропомиозином креветки и таракана, а диагностированная астма с сенсibilизацией к Der p 1, 2 и 10 пред-

Таблица 1 – Аллергены клещей *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (www.allergen.org)

Аллерген	Биохимическое название	Молекулярная масса, кДа	Распространенность специфического IgE распознавания, %
Der p 1 Der f 1	Цистеиновая протеаза (папаиноподобная)	24–27 27	>75 87
Der p 2 Der f 2	NPC2 семейство	15 15	70–100 94
Der p 3 Der f 3	Трипсин	31 29	97 16
Der p 4 Der f 4	Альфа-амилаза	60 57,9	25–27 –
Der p 5 Der f 5	Низкомолекулярный IgE-связывающий белок	14 15,5	37 –
Der p 6 Der f 6	Химотрипсин	25 25	41–65 41
Der p 7 Der f 7	Подобен липополисахарид-связывающему белку	26, 30 и 31 30–31	37–53 46
Der p 8 Der f 8	Глутатион-S-трансфераза	27 32	40 –
Der p 9	Коллагенлитическая сериновая протеаза	29	92
Der p 10 Der f 10	Тропомииозин	36 37	5,6 80,6
Der p 11 Der f 11	Парамиозин	103 98	41,7–66,7 70,8–77,6
Der p 13 Der f 13	Белок, связывающий жирные кислоты	15 15	– –
Der p 14 Der f 14	Аполипофорин	177 177	65,8–84,2
Der p 15 Der f 15	Хитиназа	58,8 и 61,4 98 и 109	70 70
Der f 16	Gelsolin/villin	53	47
Der f 17	Кальций-связывающий белок	53	35
Der p 18 Der f 18	Хитин-связывающий белок	49,2 60	63 54
Der p 20 Der f 20	Аргининкиназа	40 40	6,6 –
Der p 21 Der f 21		14,726 14	– 28,9–42,9
Der f 22		14,7	–
Der p 23 Der f 23	Перитрофин-подобный белок	14 19	74 –
Der p 24 Der f 24	Гомолог белка, связывающего убихинол-цитохром с редуктазой	13 13	50 –
Der p 25 Der f 25	Триосфосфат-изомераза	27 34	– –
Der p 26 Der f 26	Миозин легких цепей	14,1 18	– –
Der f 27	Серпин	48	42,1

Продолжение таблицы 1

Аллерген	Биохимическое название	Молекулярная масса, кДа	Распространенность специфического IgE распознавания, %
Der p 28 Der f 28	Белок теплового шока	45 70	— —
Der p 29 Der f 29	Циклофилин	27,7 15	— —
Der p 30 Der f 30	Ферритин	12,1 15	— —
Der p 31 Der f 31	Кофилин	16,8 15	— —
Der p 32 Der f 32	Неорганическая пиррофосфатаза	45 35	— —
Der p 33 Der f 33	альфа-тубулин	44,2 35	— —
Der f 34	Энамин/имин деаминаза	16	—
Der f 35		14,4	—
Der p 36 Der f 36		23 23	— —
Der p 37 Der f 37	Хитин-связывающий белок	30 29	— 21,4
Der p 38	Бактериолитический фермент	15	—
Der f 39	Тропонин С	18	—

сказывает более высокий риск клинически значимой аллергии на креветок [17]. Высокий уровень специфического IgE к Der p 23 ассоциирован с астмой у детей [18]. Аллергены клещей группы 2 (NPC2) являются термостойкими и могут быть ответственны за (тяжелые) симптомы оральной клещевой анафилаксии [19].

IgE реакция на антигены грамположительных и грамотрицательных бактерий часто встречается у пациентов с кожными проявлениями аллергии. Анализ генома, транскриптома и микробиома КДП показал, что *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Escherichia coli* (*E. coli*) являются бактериями в микробиоме клеща [20]. Эти бактерии не «случайные соседи», они истинные эндосимбионты и важны для жизнедеятельности клещей. Было показано, что размножение родственных *Dermatophagoides* мучных клещей прекращается в присутствии антибиотиков. Возникло предположение, что КДП могут быть потенциальными носителями IgE сенсibilизации к бактериальным антигенам. Исследования Dzoro et al. [21] показали, что у 40% и 58% пациентов с атопическим дерматитом (АД), сенсibilизированных к КДП, были обнаружены IgE-антитела,

специфичные к *S. aureus* и *E. coli*, тогда как только у 15% и 14% пациентов с АД без сенсibilизации к КДП была обнаружена IgE-реактивность к *S. aureus* и *E. coli*. При этом именно сенсibilизация к бактериям, но не к аллергенам КДП, коррелировала с тяжестью течения АД. У больных, сенсibilизированных к *S. aureus*, частота тяжелого течения АД отмечалась почти в 2 раза чаще (OR 1,91; $p=0,0093$). Сенсibilизация к любому бактериальному компоненту и отдельно к *E. coli* повышала риск развития аллергического ринита (АР) (OR 1,24; $p=0,0306$), у больных бронхиальной астмой (БА) такой зависимости выявлено не было. Также было высказано предположение, что микробиом клеща, вероятно, может отражать виды бактерий, присутствующие в местной пыли.

Многие виды клещей у лиц с генетической предрасположенностью могут повышать чувствительность и вызвать сенсibilизацию с развитием АЗ. Основной путь сенсibilизации – респираторный тракт. Показано, что сенсibilизация к КДП в раннем возрасте способствует персистирующему течению аллергической астмы в детстве и снижению функции легких у взрослых [22]. Патогенез сенсibilизации связан с наруше-

нием баланса Т-хелперов с поляризацией в сторону фенотипа Th2 и индукции синтеза IgE антител. Кожа также была признана как путь сенсibilизации аллергеном КДП, особенно при повреждении кожного барьера (например, экзема), что подтверждается положительной корреляцией между скоростью сенсibilизации аэроаллергенами и трансэпидермальной потерей воды у детей с экземой [23]. Мутации гена филагтрина являются фактором риска сенсibilизации ингаляционными аллергенами [24]. Аллергены КДП могут проникать через кожный барьер посредством прямой протеолитической активности (например, Der p 1) и способностью аллергена связываться с липидами (например, Der p2). Иммунные механизмы, с помощью которых аллергены КДП индуцируют активность Th2 через эпителий кожи, скорее всего, похожи на те, что встречаются в дыхательных путях.

Распространенность сенсibilизации

Аллергия на *D. farinae* и *D. pteronyssinus* известна и описана в многочисленных исследованиях [25]. КДП являются наиболее важными внутрижилищными источниками аллергических реакций, географическое распределение их мультиконтинентально. В странах, где распространены клещи, до 20% населения являются сенсibilизированными, достигая более 40% в когорте пациентов с атопией [26]. По результатам кожного тестирования, проведенного European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (обследовано >15 000 взрослых в возрасте 20-44 лет, проживающих в 35 центрах в 15 развитых странах), распространенность сенсibilизации к КДП (*D. pteronyssinus*) варьировала от 4,8% (в Альбасете, Испания) до 36,8% (в Хокс-Бей, Новая Зеландия), медиана составила 21,7% [27]. Частота сенсibilизации от 10% к *D. farinae* и до 13% к *D. pteronyssinus* была установлена при обследовании 125 детей с аллергической астмой на Филлипинах [28], доминирование распространенности сенсibilизации к КДП среди аэроаллергенов выявлено у пациентов с БА в Марокко [29], в Египте частота повышенного IgE специфического к КДП была обнаружена у 13,93% пациентов с БА (n=122, возраст 3-55 лет) [30]. Исследование, проведенное Blomme et al. (2013) в Бельгии среди жителей в возрасте от 3 до 86 лет (n=2320), продемонстрировало наличие сенсibilизации к КДП в 25,9% случаев. Высокая распространен-

ность сенсibilизации к КДП отмечается в разных регионах России и других странах ближнего зарубежья. Исследование 3140 пациентов в возрасте от полутора лет до 21 года с кожными и респираторными проявлениями аллергии (Москва и Московская область) выявило специфические IgE-антитела к клещам *Dermatophagoides* в 12% случаев, у большинства из них одновременно присутствовали антитела и к *D. farinae*, и к *D. pteronyssinus* [31]. В Ярославле у детей основными причинно-значимыми аллергенами оказались КДП, в группе полисенсibilизированных пациентов в 35,3% случаев встречалась комбинация аллергенов КДП с эпидермальными [32]. По данным Маланичевой Т.Г. с соавт., у детей с круглогодичным АР частота сенсibilизации к КДП составила 60% [33], в Ульяновске, по данным Нестеровой А.В. с соавт., – 76,3% к *D. farinae* и 74,9% к *D. pteronyssinus*, у 31,25% – к *D. pteronyssinus* и *D. farinae* одновременно [34]. В Республике Беларусь (Гродненская область) частота сенсibilизации к *D. pteronyssinus* у детей с БА по результатам прик-тестов составила 60,51% (95% ДИ: 53,51-67,11%) [35].

Ряд исследователей сообщает о возрастных особенностях сенсibilизации к КДП с увеличением частоты сенсibilизации у детей дошкольного возраста. Так, по результатам исследования, проведенного в Украине, частота сенсibilизации к *D. pteronyssinus* составила 40%, к *D. farinae* 33,3% у детей раннего возраста, у детей в возрасте 4-10 лет к *D. farinae* – 53,8%, к *D. pteronyssinus* – 50% [36]. В Алтайском крае у детей дошкольного возраста с АР частота сенсibilизации к *D. pteronyssinus* составила 58,4% и к *D. farinae* 35,1% [37]; в Волгограде и Ставрополе у детей дошкольного возраста с атопической БА сенсibilизация к бытовым аллергенам была зарегистрирована в 87,2% случаев, в Нижнем Новгороде – в 42% случаев [38].

Заключение

Аллергия на КДП известна давно, однако и в настоящее время вследствие широкой распространенности она продолжает оставаться актуальной. Источники аллергенов КДП очень многочисленны. Традиционный поиск внутрижилищных источников аллергенов КДП необходимо дополнить поиском индивидуальных источников аллергенов. Информация о молекулярном профиле аллергенов КДП, характеристика кото-

рого стала возможной благодаря успехам молекулярной биологии, будет полезна в клинической практике и позволит лучше понять проблему аллергии на КДП.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ (договор M20-013 от 04 мая 2020 г.).

Financing. The study was financially supported by the BRFFR (Agreement M20-013 of May 04, 2020).

Благодарности. Благодарим рецензента.

Acknowledgements. Our thanks to the reviewer.

Литература

1. Пампура, А. Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии / А. Н. Пампура // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 7–15.
2. Аллергены клещей в домашней пыли и астма: глобальная проблема // Бюл. Всемир. орг. здравоохранения. – 1988. – Т. 66, № 6. – С. 90–102.
3. Respiratory allergy caused by house dust mites: what do we really know? / M. A. Calderon [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015 Jul. – Vol. 136, N 1. – P. 38–48.
4. Colloff, M. J. Dust mites / M. J. Colloff. – Dordrecht, The Netherlands : Springer Science, 2009. – 583 p.
5. Зайков, С. В. Возможности элиминационной терапии аллергических заболеваний / С. В. Зайков, А. П. Гришило // Астма та алергія. – 2013. – № 1. – С. 22–31.
6. The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen / R. Voorhorst [et al.] // J. Allergy (Cairo). – 1967 Jun. – Vol. 39, N 6. – P. 325–339.
7. Allergenic identity between the common floor mite (*Dermatophagoides farinae* Hughes, 1961) and house dust as a causative antigen in bronchial asthma / T. Miyamoto [et al.] // J. Allergy. – 1968 Jul. – Vol. 42, N 1. – P. 14–28.
8. Fain, A. Nouvelle description de *D. pteronyssinus* (Trouessart, 1897) importance de cet Acarien et pathologie humaine (*Psoroptidae: Sarcoptiformes*) / A. Fain // Acarologia. – 1966. – Vol. 8, N 2. – P. 302–327.
9. Tovey, E. R. Mite faeces are a major source of house dust allergens / E. R. Tovey, M. D. Chapman, T. A. Platts-Mills // Nature. – 1981. – Vol. 289, N 5798. – P. 592–593.
10. Yahia, S. H. Effect of some housing criteria and seasonal variations on indoor prevalence and distribution of dust mite populations in Sharkia Governorate, Egypt / S. H. Yahia, A. S. Metwally // Life Sci. J. – 2019 Nov. – Vol. 16, N 7. – P. 59–68.
11. Domestic mite antigens in floor and airborne dust at workplaces in comparison to living areas: a new immunoassay to assess personal airborne allergen exposure / I. Sander [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 12. – e52981.
12. Vogel, P. Mites and the implications on human health / P. Vogel, S. M. Dal Bosco, N. J. Ferla // Nutr. Hosp. – 2014 Jan. – Vol. 31, N 2. – P. 944–951.
13. Most personal exposure to house dust mite aeroallergen occurs during the day / E. R. Tovey [et al.] // PLoS One. – 2013 Jul. – Vol. 8, N 7. – e69900. doi: 10.1371/journal.pone.0069900/
14. Морозова, А. А. Молекулярные основы аллергии, вызванной клещами домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* / А. А. Морозова, Н. И. Косякова, И. Р. Прохоренко // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2019. – № 10, ч. 1. – С. 137–142.
15. EAACI Molecular Allergy User's Guide / P. M. Matricardi [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2016 May. – Vol. 27, suppl. 23. – P. 1–250.
16. Component-Based Allergen-Microarray: Der p 2 and Der f 2 Dust Mite Sensitization Is More Common in Patients With Severe Asthma / L. Sylvestre [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 26, N 2. – P. 141–143.
17. Mite-induced asthma and IgE levels to shrimp, mite, tropomyosin, arginine kinase, and der p 10 are the most relevant risk factors for challenge-proven shrimp allergy / L. Farioli [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2017. – Vol. 174, N 3/4. – P. 133–143.
18. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life / D. Posa [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017 Feb. – Vol. 139, N 2. – P. 541–549.
19. Sanchez-Borges, M. Hidden allergens and oral mite anaphylaxis: the pancake syndrome revisited / M. Sanchez-Borges, E. Fernandez-Caldas // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2015 Aug. – Vol. 15, N 4. – P. 337–343.
20. Stewart, G. A. Studies of house dust mites can now fully embrace the «-omics» era / A. G. Stewart // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015 Feb. – Vol. 135, N 2. – P. 549–550.
21. House dust mites as potential carriers for IgE sensitization to bacterial antigens / S. Dzoro [et al.] // Allergy. – 2018 Jan. – Vol. 73, N 1. – P. 115–124.
22. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study / S. Illi [et al.] // Lancet. – 2006 Aug. – Vol. 368, N 9537. – P. 763–770.
23. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants –determining the role of epidermal barrier impairment / F. Boralevi [et al.] // Allergy. – 2008 Feb. – Vol. 63, N 2. – P. 205–210.
24. van den Oord, R. A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and metaanalysis / R. A. van den Oord, A. Sheikh // BMJ. – 2009 Jul. – Vol. 339. – b2433. doi: 10.1136/bmj.b2433.
25. Дробик, О. С. Клещи домашней пыли – невидимые факторы видимых проблем. Современные подходы к терапии клещевой аллергии / О. С. Дробик, А. Ю. Насунова // Мед. совет. – 2013. – № 7. – С. 59–65.
26. Similar localization of conformational IgE epitopes on the house dust mite allergens Der p 5 and Der p 21 despite limited IgE cross-reactivity / M. Curin [et al.] // Allergy. – 2018 Aug. – Vol. 73, N 8. – P. 1653–1661.
27. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European community respiratory health survey I / P.-J. Bousquet [et al.] // Allergy. – 2007 Mar. – Vol. 62, N 3. – P. 301–309.
28. Multiple House Dust Mite Allergen- Sensitization Profiles in Children with Allergic Asthma / J. M. G. Yap [et al.] // J. Allergy Ther. – 2014. – Vol. 5, N 3. – 1000179.
29. Skin sensitisation profiles to inhalant allergens for patients in Tétouan city (North West of Morocco) / F. Bardei [et al.] // Rev. Pneumol. Clin. – 2016 Aug. – Vol. 72, N 4. – P. 221–227.

30. Sally, R. I. Prevalence of common sensitizing aeroallergens in Egyptian asthmatic patients / R. I. Sally, S. T. Kamal Abd El Sayed, N. S. Wahba // *World Allergy Organ. J.* – 2020 Apr. – Vol. 13, N 4 – 100115. <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100115>.
31. Изучение структуры сенсибилизации к плесневым грибам и клещам домашней пыли / В. М. Бержец [и др.] // *Успехи мед. микологии.* – 2015. – Т. 14. – С. 243–247.
32. Выявление преимущественного спектра сенсибилизации к аллергенам у пациентов г. Ярославля / И. М. Воронцова [и др.] // *Иммунопатология. Аллергология. Инфектология.* – 2018. – № 1. – С. 35–39.
33. Маланичева, Т. Г. Распространенность, течение и терапия круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода *Candida*, у детей / Т. Г. Маланичева, А. М. Закирова, Н. В. Зиятдинова // *Лечащий врач.* – 2016. – № 9. – С. 52.
34. Аллергологическая характеристика детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой [Электронный ресурс] / А. В. Нестерова [и др.] // *Современ. проблемы науки и образования.* – 2012. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7127>. – Дата доступа: 14.10.2020.
35. Хоха, Р. Н. Сенсибилизация детей с бронхиальной астмой. Анализ 10-летней динамики / Р. Н. Хоха // *Журн. ГрГМУ.* – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 289–295.
36. Особенности структуры сенсибилизации пациентов с аллергической патологией в западном регионе Украины / Л. В. Беш [и др.] // *Воен. медицина.* – 2018. – № 4. – С. 6–15.
37. Аллергический ринит у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование / Н. В. Шахова [и др.] // *Вопр. современ. педиатрии.* – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 228–235.
38. Структура сенсибилизации к аэроаллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой / М. Ю. Нилова [и др.] // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* – 2019. – № 2. – С. 17–23.

Поступила 12.06.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Pampura AN. Problems and prospects for the development of pediatric allergology. *Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii.* 2015;60(1):7-15. (In Russ.)
2. House dust mite allergens and asthma: a global problem. *Biul Vsemir Org Zdravookhraneniia.* 1988;66(6):90-102. (In Russ.)
3. Calderón M, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Fernandez de Rojas DH, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: what do we really know? *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):38-48. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.012
4. Colloff MJ. Dust mites. Dordrecht, The Netherlands: Springer Science; 2009. 583 p.
5. Zaikov SV, Grishilo AP. Possibilities of elimination therapy for allergic diseases. *Astma Allergii.* 2013;(1):22-31. (In Russ.)
6. Voorhorst R, Spiekstra FThM, Varekamp H, Leupen MJ, Lyklema AW. The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen. *J Allergy (Cairo).* 1967 Jun;39(6):325-39. doi: 10.1016/0021-8707(67)90045-7
7. Miyamoto T, Oshima S, Ishizaki T, Sato S. Allergenic identity between the common floor mite (*Dermatophagoides farinae* Hughes, 1961) and house dust as a causative antigen in bronchial asthma. *J Allergy.* 1968 Jul;42(1):14-28.
8. Fain A. Nouvelle description de *D. pteronyssinus* (Trouessart, 1897) importance de cet Acarien et pathologie humaine (*Psoroptidae: Sarcoptiformes*). *Acarologia.* 1966;8(2):302-27.
9. Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TA. Mite faeces are a major source of house dust allergens. *Nature.* 1981;289(5798):592-3. doi: 10.1038/289592a0
10. Yahia SH, Metwally AS. Effect of some housing criteria and seasonal variations on indoor prevalence and distribution of dust mite populations in Sharkia Governorate, Egypt. *Life Sci J.* 2019 Nov;16(7):59-68. doi: 10.7537/marslj160719.10
11. Sander I, Zahradnik E, Kraus G, Mayer S, Neumann H-D, Fleischer C, et al. Domestic mite antigens in floor and airborne dust at workplaces in comparison to living areas: a new immunoassay to assess personal airborne allergen exposure. *PLoS One.* 2012;7(12):e52981. doi: 10.1371/journal.pone.0052981.
12. Vogel P, Dal Bosco SM, Ferla NJ. Mites and the implications on human health. *Nutr Hosp.* 2014 Jan;31(2):944-51. doi: 10.3305/nh.2015.31.2.7772
13. Tovey ER, Willenborg CM, Crisafulli DA, Rimmer J, Marks GB. Most personal exposure to house dust mite aeroallergen occurs during the day. *PLoS One.* 2013 Jul;8(7):e69900. doi: 10.1371/journal.pone.0069900/
14. Morozova AA, Kosiakova NI, Prokhorenko IR. Molecular basis of allergy caused by house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Mezhdunar Zhurn Priklad Fundam Issled.* 2019;(10 ч 1):137-42. (In Russ.)
15. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy Immunology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 May;27 Suppl 23:1-250. doi: 10.1111/pai.12563
16. Sylvestre L, Jégu J, Metz-Favre C, Barnig C, Qi S, de Blay F. Component-Based Allergen-Microarray: Der p 2 and Der f 2 Mite Sensitization Is More Common in Patients With Severe Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(2):141-3. doi: 10.18176/jiaci.0035
17. Farioli L, Losappio LM, Giuffrida MG, Pravettoni V, Micarelli G, Nichelatti M, et al. Mite-induced asthma and IgE levels to shrimp, mite, tropomyosin, arginine kinase, and der p 10 are the most relevant risk factors for challenge-proven shrimp allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;174(3-4):133-143. doi: 10.1159/000481985
18. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb;139(2):541-549. doi: 10.1016/j.jaci
19. Sanchez-Borges M, Fernandez-Caldas E. Hidden allergens and oral mite anaphylaxis: the pancake syndrome revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 Aug;15(4):337-43. doi: 10.1097/ACI.0000000000000175
20. Stewart GA. Studies of house dust mites can now fully embrace the «omics» era. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Feb;135(2):549-50. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.934
21. Dzoro S, Mittermann I, Resch-Marat Y, Vrtala S, Nehr M,

- Hirschl AM, et al. House dust mites as potential carriers for IgE sensitization to bacterial antigens. *Allergy*. 2018 Jan;73(1):115-124. doi: 10.1111/all.13260
22. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006 Aug;368(9537):763-70. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69286-6
23. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Fayon M, Roul S, et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants –determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):205-10. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01556.x
24. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2009 Jul;339:b2433. doi: 10.1136/bmj.b2433
25. Drobik OS, Nasunova AI. House dust mites are invisible contributors to visible problems. *Sovremennye podkhody k terapii kleshchevoi allergii*. Med Sovet. 2013;(7):59-65. (In Russ.)
26. Curin M, Garmatiuk T, Resch-Marat Y, Chen KW, Hofer G, Fauland K, et al. Similar localization of conformational IgE epitopes on the house dust mite allergens Der p 5 and Der p 21 despite limited IgE cross-reactivity. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1653-1661. doi: 10.1111/all.13398.
27. Bousquet P-J, Chinn S, Janson C, Kogevinas M, Burney P, Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European community respiratory health survey I. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):301-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x
28. Yap JMG, Ching MW, Cabanilla CQ, Ramos JDA. Multiple House Dust Mite Allergen- Sensitization Profiles in Children with Allergic Asthma. *J Allergy Ther*. 2014;5(3):1000179. doi: 10.4172/2155-6121.1000179
29. Bardei F, Bouziane H, Kadiri M, Rkiek B, Tebay A, Saoud A. Skin sensitisation profiles to inhalant allergens for patients in Tétouan city (North West of Morocco). *Rev Pneumol Clin*. 2016 Aug;72(4):221-7. doi: 10.1016/j.pneumo.2016.04.005
30. Sally RI, Kamal Abd El Sayed ST, Wahba NS. Prevalence of common sensitizing aeroallergens in Egyptian asthmatic patients. *World Allergy Organ J*. 2020 Apr;13(4):100115. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100115
31. Berzhets VM, Khlgatian SV, Koreneva EA, Emelianova Olu, Radikova OV, Vasileva AV. Study of the structure of sensitization to molds and house dust mites. *Uspekhi Med Mikologii*. 2015;14:243-7. (In Russ.)
32. Vorontcova IM, Potaevich IuA, Syrovceva AA, Sokolova AV. Revealing the predominant spectrum of sensitization to allergens in patients of Yaroslavl. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2018;(1):35-9. (In Russ.)
33. Malanicheva TG, Zakirova AM, Ziatdinova NV. Prevalence, course and therapy of perennial allergic rhinitis associated with Candida fungi in children. *Lechashchii Vrach*. 2016;(9):52. (In Russ.)
34. Nesterova AV, Nesterov AS, Potaturskaya-Nesterova NI, Zotova MA, Smirnova TG, Danshina AV, i dr. Allergic characteristics of children with allergic rhinitis and bronchial asthma [Elektronnyi resurs]. *Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia*. 2012;(6). Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7127>. Data dostupa: 14.10.2020. (In Russ.)
35. Khokha RN. Sensitization of children with bronchial asthma. Analysis of 10-year dynamics. *Zhurn GrGMU*. 2019;17(3):289-95. (In Russ.)
36. Besh LV, Matciura OI, Novikevich SZ, Gutor TG, Ianchinska OV. Features of the structure of sensitization of patients with allergic pathology in the western region of Ukraine. *Voen Meditsina*. 2018;(4):6-15. (In Russ.)
37. Shakhova NV, Kamaltynova EM, Lobanov IuF, Ardatova TS. Allergic rhinitis in preschool children living in urban conditions of Altai Territory: a population-based cross-sectional study. *Vopr Sovremen Pediatrii*. 2018;17(3):228-35. (In Russ.)
38. Nilova MIu, Tush EV, Eliseeva TI, Krasilnikova CV, Khaletckaia OV, Popov KS, i dr. The structure of sensitization to aeroallergens in children with atopic bronchial asthma. *Allergologiya Immunologiya Pediatrii*. 2019;(2):17-23. (In Russ.)

Submitted 12.06.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Заводник Л.Б. – к.м.н., доцент кафедры теории физической культуры и спортивной медицины, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-9454>;

Хоха Р.Н. – к.м.н., доцент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>;

Хоха А.М. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии и физиологии, Гродненский государственный аграрный университет.

Information about authors:

Zavodnik L.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Theory of Physical Culture & Sports Medicine, Grodno State University named after Yanka Kupala,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-9454>;

Khokha R.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Childhood Diseases No.2, Grodno State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>;

Khokha A.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pharmacology and Physiology, Grodno State Agrarian University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230003, Гродно, ул. Захарова, 32, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, кафедра теории физической культуры и спортивной медицины. E-mail: LeuZavodnik@yandex.ru – Заводник Лев Борисович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230003, Grodno, 32 Zacharova str., Grodno State University named after Yanka Kupala, Chair of Theory of Physical Culture & Sports Medicine. E-mail: LueZavodnik@yandex.ru – Lev B. Zavodnik.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА, КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, МЕХАНИЗМ ЦИТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ И ВКЛАД ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП В АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФЛАВОНОИДОВ

ВЕЙКО А.Г.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 27-39.

MOLECULAR STRUCTURE, QUANTUM-CHEMICAL PARAMETERS, MECHANISM OF CYTOPROTECTIVE EFFECT AND THE CONTRIBUTION OF FUNCTIONAL GROUPS TO ANTIOXIDANT POTENTIAL OF FLAVONOIDS

VEIKO A.G.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(5):27-39.

Резюме.

Известно, что многочисленные заболевания (воспаление, диабет, сосудистые поражения и др.) связаны с повышенным уровнем окислительного стресса и, как следствие, с многочисленными метаболическими нарушениями. В связи с этим в биохимии, медицине и фармации продолжается поиск эффективных и в то же время безопасных синтетических и натуральных антиоксидантов для профилактики патологий, опосредованных повышенным уровнем окислительных процессов и активных форм кислорода (АФК). Растительные компоненты, такие как флавоноиды, способны оказывать выраженный антиоксидантный эффект, проявлять благоприятные фармакологические и биохимические эффекты.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка квантово-химических параметров и антиоксидантной активности ряда флавоноидов различных классов (катехин, кверцетин, нарингенин), отличающихся молекулярной структурой и имеющих различные функциональные группы в модельной системе.

Флавоноиды препятствовали развитию пероксидации липидов мембран эритроцитов крыс, индуцируемой трет-бутилгидропероксидом (ТБГП). Эффективная концентрация IC_{50} ингибирования этого процесса равна: в случае кверцетина $9,74 \pm 0,8$ мкМ, катехина $8,84 \pm 0,7$ мкМ, нарингенина $46,8 \pm 4,4$ мкМ. Флавоноиды также частично ингибировали окисление глутатиона в цитоплазме эритроцитов.

В статье представлен анализ химических структур флавоноидов катехина, кверцетина, нарингенина на основе молекулярного моделирования и квантово-химических расчетов.

Полученные данные можно применять для оценки биологического потенциала молекул, имеющих схожие функциональные группы и структурные особенности, и при проведении фармакологического скрининга биологически активных соединений.

Ключевые слова: флавоноиды, молекулярная структура, квантовая химия, функциональные группы, антиоксиданты.

Abstract.

Numerous diseases (inflammation, diabetes, vascular lesions, etc.) are known to be associated with an increased level of the oxidative stress, and as a consequence, with metabolic disorders.

In this connection, in biochemistry, medicine and pharmacy, the search for effective and safe synthetic and natural antioxidants for the prevention of pathologies, mediated by an excess of oxidative processes and reactive oxygen species (ROS), is the important task.

Plant components, such as flavonoids, can produce pronounced antioxidant effect, and demonstrate beneficial

pharmacological and biochemical activities.

In the present study, a comparative assessment of the quantum-chemical parameters and antioxidant activity of a number of flavonoids (catechin, quercetin, naringenin), differing in their molecular structure and having various functional groups in a model system has been made.

The flavonoids prevented the development of lipid peroxidation of rat erythrocyte membranes, induced by tert-butylhydroperoxide (tBHP). The effective concentration IC₅₀ of inhibition of this process is: in case of quercetin 9.74±0.8 µM, catechin 8.84±0.7 µM, naringenin 46.8±4.4 µM. The flavonoids also partially inhibited glutathione oxidation in the erythrocyte cytoplasm.

The article presents an analysis of the chemical structures of the flavonoids: catechin, quercetin, and naringenin based on molecular modelling and quantum-chemical calculations.

The obtained results can be used to evaluate the biological potential of molecules with similar functional groups and structural features, as well as to conduct further research and to do pharmacological screening of biologic active compounds.

Key words: flavonoids, molecular structure, quantum chemistry, functional groups, antioxidants.

Длительное воздействие высоких концентраций активных форм кислорода (АФК) приводит к неспецифическому повреждению клеточных компонентов. И, как следствие, большинство заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями, демонстрируют повышение уровня биомаркеров окислительного стресса [1]. Хорошо известно, что сердечно-сосудистые [2], нейродегенеративные [3], метаболические [4] и воспалительные заболевания [5] связаны с повышенным уровнем окислительных процессов (рис. 1).

Коррекция окислительного стресса и терапия АФК – опосредованных заболеваний возможна путем введения дополнительных антиоксидантов. В этом плане флавоноиды, вторичные метаболиты растений, представляются весьма перспективными. Флавоноиды, вступая в окислительно-восстановительные реакции, восстанавливают высокореакционные АФК, при этом образующиеся продукты окислительно-восстановительных реакций обладают значительно меньшей реакционной способностью и токсичностью. Особые качества флавоноидов делают



Рисунок 1 – Заболевания, связанные с гиперпродукцией АФК [6].

эти натуральные диетические пигменты перспективными соединениями для лечения и / или профилактики многих типов заболеваний. Многочисленные исследования демонстрируют высокий клинический потенциал флавоноидов [7].

Мы выбрали 3 флавоноида, представляющих различные классы этой группы растительных полифенолов, которые наиболее изучены и которые широко представлены в растительной диете: флавонолы (кверцетин), флаванолы (катехин) и флаваноны (нарингенин). В основе этих флавоноидов находится циклический углеводородный дифенилпропановый остов, образованный двумя ароматическими кольцами А и В, связанными тремя атомами углерода или замкнутой цепью в гексагональный или пятиугольный оксигенированный гетероцикл С. В зависимости от функциональных групп и их типа флавоноиды проявляют различные биохимические эффекты [8].

Нарингенин – флавонон, является предшественником кверцетина при биосинтезе у растений [8], проявляет антиоксидантные, противовоспалительные, антиатерогенные свойства, обладает антибактериальной активностью по отношению к некоторым штаммам [9]. Нарингенин является ингибитором изоформы CYP1A2 цитохрома P450 и способен значительно изменять фармакинетику многих лекарств [10], является гепатопротектором с антифиброгенными и противовоспалительными свойствами, способен предотвращать развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы печени [11].

Катехин – флавонол, отличается дигидропирановым гетероциклом и отсутствием карбонильной группы. Катехин может оказывать влияние на эндотелий-зависимую вазодилатацию [12] и тем самым способствовать нормализации кровотока. Катехины являются акцепторами АФК, способны стимулировать индукцию антиоксидантных ферментов и ферментов детоксикации фазы II [13]. Количество ОН-групп в молекуле катехина равно 5, что на 2 больше, чем у нарингенина, и соответствует их количеству у кверцетина. Отсутствуют ненасыщенные связи и сопряжение в гетероцикле С, из-за чего структура молекулы катехина более подвижна и может изгибаться за счет свободно вращающегося кольца В. Основным отличием нарингенина от катехина является: отсутствие двух гидроксильных групп (в положениях С3 и С3') и наличие карбонильной группы в центральном кольце С. От кверцетина нарингенин отличается также отсутствием двух гидроксильных групп (в положениях С3 и С3') и

двойной связи в центральном кольце С (С2=С3).

Кверцетин (3, 3', 4', 5, 7-пентагидроксифлаванон), основной флавоноид, содержащийся во фруктах и овощах, обладает уникальными биологическими свойствами [14]. Кверцетин отличается от нарингенина и катехина наличием характерной двойной связи в центральном кольце С2=С3. Также у кверцетина на 2 гидроксильные группы больше, чем у нарингенина. У кверцетина и катехина количество гидроксильных групп совпадает, но в кверцетине дополнительно присутствует карбонильная группа. Описан широкий спектр благоприятных эффектов кверцетина, включая антимуtagenное, антифибротическое, противовоспалительное, антидиабетическое и антибактериальное действие, а также его высокая антиоксидантная способность, имеются данные о его антигипертензивном эффекте на организм человека и улучшении функции эндотелия сосудов [15, 16]. Кверцетин способен индуцировать апоптоз многих линий раковых клеток и контролировать их рост регуляцией специфических сигнальных путей, например снижением экспрессии некоторых генов в злокачественных клетках и ингибированием ангиогенеза [17]. Благодаря своим антипролиферативным и проапоптотическим свойствам, кверцетин является многообещающим натуральным соединением, которое из-за высокого терапевтического потенциала может быть использовано в химиотерапии многих заболеваний [18].

Важно отметить, что рК многих флавоноидов сдвинут в кислотную сторону, и полифенолы при физиологическом рН, близком к нейтральному, находятся в ионизированной анионной форме. И, как следствие, для анионов флавоноидов свойственны реакции электрофильного присоединения и слабые электронакцепторные свойства. Ранее мы представили рассчитанные нами значения рК отдельных гидроксильных групп в молекуле кверцетина [19].

Антиоксидантные свойства и потенциальные терапевтические эффекты, точный механизм действия, метаболизм и возможная токсичность растительных полифенолов, корреляция молекулярной структуры и фармакологических эффектов представляют значительный интерес и широко исследуются в настоящее время. Знания о фармакофорах и установление корреляций квантово-химических параметров флавоноидов с биохимическими эффектами будут полезны для прогнозирования структуры потенциальных фитотерапевтических препаратов и для понимания механизмов биологических эффектов флавоноидов.

Целью нашей работы было сопоставление структур и молекулярных параметров флавоноидов, принадлежащих к различным классам, и оценка уровня их антиоксидантной активности, а также установление конформационных особенностей и функциональных групп, обуславливающих антиоксидантную активность флавоноидов.

Материал и методы

Реактивы

В работе использовали нарингенин (N5893, CAS Number: 67604-48-2), катехин (C1788, CAS Number: 7295-85-4), трет-бутил гидропероксид (458139, CAS Number: 75-91-2), производства Sigma-Aldrich, США, кверцетин (AC174070100, CAS Number: 849061-97-8), производства Acros Organics, США, 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойную кислоту) (3M07839, CAS Number: 69-78-3), производства AppliChem GmbH, Германия, тиобарбитуровую кислоту (180160, CAS Number: 504-17-6), этанол (CAS Number: 64-17-5), натрий хлористый (130315, CAS Number: 7647-14-5), натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный (130295, CAS Number: 7558-80-7), натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный (130297, CAS Number: 7558-79-4) и другие реактивы квалификации Ч.Д.А. (ЛенРеактив / Реахим, Россия). Для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду.

Методы

В работе использовали эритроциты самцов крыс линии Wistar с массой тела 200-240 г, содержащихся на стандартном рационе вивария Института биохимии биологически активных веществ НАН Беларуси. Образцы крови крыс получали после декапитации животных, эритроциты выделяли из гепаринизированной крови центрифугированием (1500 об / мин) и дважды промывали изотоническим солевым раствором (PBS, 145 mM NaCl, 1,9 mM NaH_2PO_4 , 8,1 mM Na_2HPO_4 , pH 7,4). Количество эритроцитов стандартизировали, определяя гематокрит суспензии. Эритроциты (10% гематокрит, PBS) подвергали воздействию 700 мкМ трет-бутилгидропероксида (ТБГП) в течение 50 минут при 20°C в отсутствие и в присутствии флавоноидов. Образующиеся конечные продукты перекисного окисления липидов мембран в эритроцитах крыс измеряли как соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС), до и после воздействия ТБГП

на клетки, используя молярный коэффициент поглощения $\epsilon_{532}=1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [20].

Уровень глутатиона (GSH) в эритроцитах определяли после 5 минут воздействия окислителя с использованием 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислоты (реагент Элмана) и молярного коэффициента поглощения $\epsilon_{412}=13,6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [21].

Компьютерное моделирование структуры флавоноидов выполняли в пакете вычислительных программ HyperChem 8.0 [22], который был получен в качестве пробной копии полнофункционального продукта. Квантово-химические расчеты параметров молекулярных структур флавоноидов получены с применением полуэмпирического метода AM1 (The Austin Model 1) и неэмпирического Ab initio с базисом 6-31G с использованием неограниченного метода Хартри-Фока (Unrestricted Hartree-Fock method, UHF) в приближении самосогласованного поля и алгоритма Polak-Ribiere, при которых рассчитывается оптимальная конформация молекулы с минимальным градиентом распределения энергии в вакууме [23, 24].

Все манипуляции с животными, выполненные в этом эксперименте, были одобрены Этическим комитетом Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (Протокол от 23.05.2016 г. № 29/16) и соответствуют Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для научных целей, руководству NIH по уходу и использованию лабораторных животных (NIH № 80 23; пересмотрен в 1978 году).

Статистическая обработка данных

Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (SD). Экспериментальные данные проверяли на нормальность распределения критериями Лиллиефорса и Шапиро-Уилкса, а также на равенство дисперсий тестом Левина [25]. Достоверность различий между значениями величин результатов исследований были проанализированы с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Статистическая обработка данных выполняли в программе STATISTICA 6.0. Уровень значимости был установлен на уровне $p \leq 0,05$.

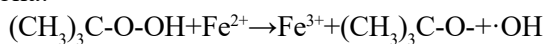
Результаты и обсуждение

Свойства флавоноидов и механизмы их биологических эффектов мы оценивали на основе

проявляемой антиоксидантной активности при моделировании нарушений окислительно-восстановительного баланса клеток крови, совмещая с анализом химической структуры полифенолов на основе квантово-химических расчетов.

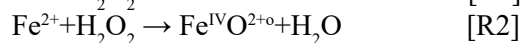
1. Антиоксидантная активность флавоноидов

На первом этапе мы сравнили антиоксидантную активность флавоноидов кверцетина, катехина и нарингенина, различающихся по молекулярной структуре и количеству ОН-групп (рис. 2), при индуцированном трет-бутилгидропероксидом перекисном окислении эритроцитов крыс. ТБГП широко используется в качестве модельного агента при оценке механизмов клеточных изменений, возникающих в результате окислительного стресса в клетках и тканях [26], и является сильным окислителем благодаря наличию в структуре пероксидной группы. В присутствии металлов переменной валентности, таких как железо, в том числе ион железа гема эритроцитов, в реакции перекисного окисления включаются радикальные процессы, протекающие с участием иона Fe^{2+} в реакции Фентона:



Несмотря на свою очевидную важность, механизм реакции Фентона до конца не изучен. Координационная сфера Fe^{2+} в определенных условиях влияет на конкуренцию между одноэлектронным переносом, создающим $\cdot\text{OH}$ -радикалы (механизм Габера – Вайсса) (реакцию R1), и

двухэлектронным окислением посредством переноса О-атома (механизм Брея – Горина)) в $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{O}^{2+}$, реакция R2 [27]:



В модели окислительного стресса, индуцируемого ТБГП, уровень продуктов перекисного окисления липидов эритроцитов в контроле равен $2,2 \pm 0,5$ нмоль/мл упакованных клеток (рис. 3). Окислительный стресс, вызванный внесением ТБГП и иницированием цепных окислительных реакций, повышал этот уровень до $21,7 \pm 1,2$ нМ. Применение полифенолов оказывало защитный эффект, уже при концентрациях 10 мкМ катехин и кверцетин снижали количество продуктов окисления более чем в два раза. В наших исследованиях катехин и кверцетин показывают себя как эффективные антиоксиданты. Нарингенин продемонстрировал менее выраженный протекторный эффект, что, наиболее вероятно, связано с количеством гидроксильных групп, которые, как указывают квантово-химические расчеты, весьма поляризованы и активно вовлекают молекулу в окислительно-восстановительные реакции. Напротив, кверцетин и катехин имеют равное количество гидроксильных групп. Ранее [28, 29] были выдвинуты предположения о важной роли гидроксильных групп флавоноидов в формировании антиоксидантного потенциала молекулы. Кверцетин проявил себя более эффективным антиоксидантом при перекисном окислении липидов по сравнению с катехином, при равном количестве гидроксильных групп и близком значении

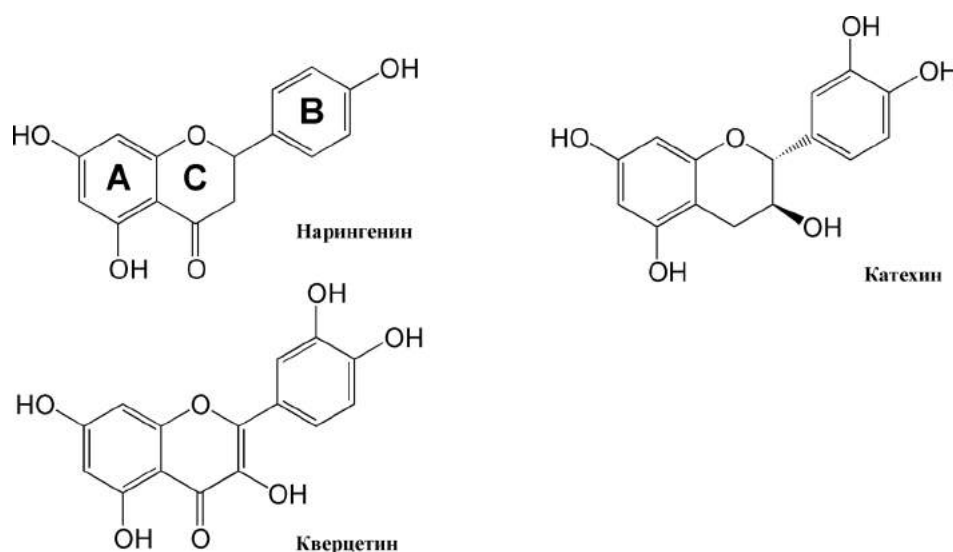


Рисунок 2 – Структурные формулы исследуемых полифенолов.

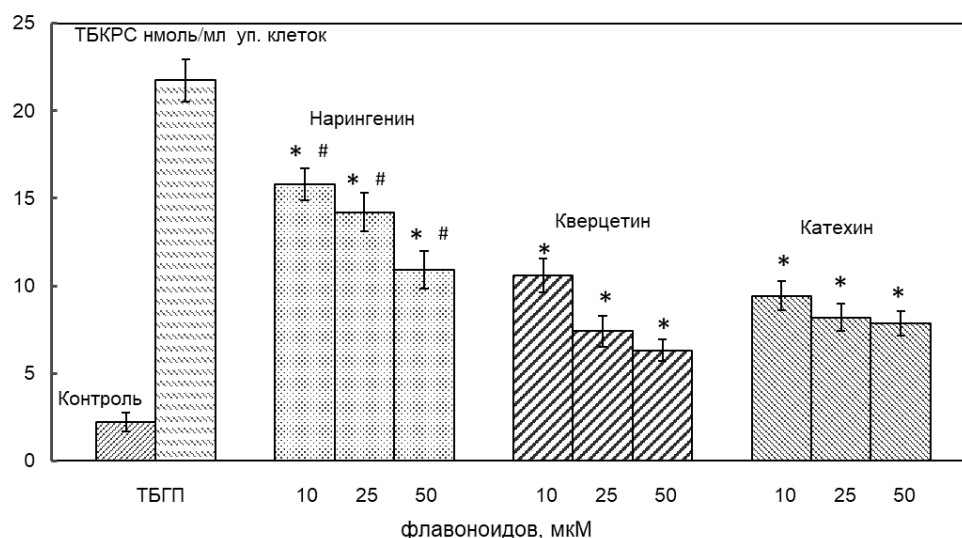


Рисунок 3 – Накопление продуктов перекисного окисления липидов ТБКРС в эритроцитах крыс (10% гематокрита в PBS) при воздействии ТБГП (700 мкМ) в присутствии нарингенина, кверцетина и катехина:

* – $p < 0,05$ по сравнению с эритроцитами, подвергавшимися воздействию ТБГП в отсутствие флавоноидов;

– $p < 0,05$ по сравнению с эритроцитами, подвергавшимися воздействию ТБГП в присутствии аналогичной концентрации других флавоноидов.

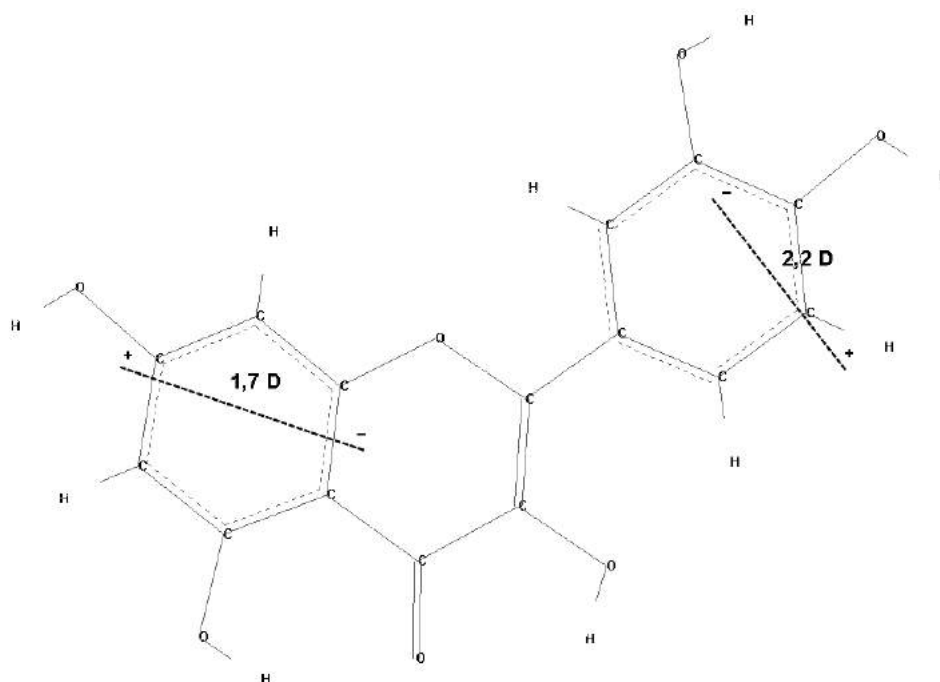


Рисунок 4 – Молекулярная структура кверцетина и направления дипольных моментов в разных участках молекулы (в частности А, С и В колец), полученные на основе полуэмпирического метода AM1 с использованием неограниченного метода Хартри-Фока (UHF) в приближении самосогласованного поля и алгоритма Полака-Риберики.

расчетных квантово-химических параметров, указывающих на антиоксидантную активность. Мы предполагаем, что это связано с разной полярностью и, как следствие, с локализацией исследуемых полифенолов в клетке. Катехин бла-

годаря хорошей растворимости в воде может находиться в цитоплазме клетки, кверцетин неполярен и гидрофобен, локализован в мембранном бислое эритроцитов. Оцененные нами значения IC_{50} кверцетина = $9,74 \pm 0,8$ мкМ; IC_{50} катехина =

8,84±0,7 мкМ; IC₅₀ нарингенина = 46,8±4,4 мкМ.

В пользу данного предположения свидетельствуют квантово-химические расчеты: дипольный момент кверцетина – 0,986 D. Наиболее низкая растворимость кверцетина в воде, несмотря на наличие поляризованных гидроксильных групп, связана с его стремлением к планарной конфигурации. Молекулярное моделирование в вакууме показало, что структура кверцетина плоская, торсионный угол C3-C2-C1'-C2' ≈ 180°, благодаря наличию в структуре двойной связи C2=C3. Вследствие этого у молекулы более выражена способность к резонансу, а дипольный момент поляризуемых гидроксильных группировок колец А-В и С по краям молекулы противоположно направлен и взаимокompенсируется – молекула получается неполярной (рис. 4), в результате кверцетин гидрофобен и плохо растворяется в воде – 0,512 мг/л [18].

Катехин и нарингенин, не имеющие в составе центрального гетероцикла С двойной связи C2=C3, обладают изогнутой в пространстве структурой, их торсионные углы ≈ 117,5° и 83° соответственно. Дипольный момент, согласно полуэмпирической модели AM1, нарингенина – 1,6 D и у катехина – 2,1 D. Эти молекулы более

полярные, более гидрофильные и значительно лучше растворяются в воде: растворимость нарингенина – 4,38 мг/л [30], катехина – более 2260 мг/л [31].

Далее мы изучали окисление внутриклеточного восстановленного глутатиона (GSH), индуцируемое ТБГП (рис. 5). Уровень глутатиона в контрольных эритроцитах составлял 2,03±0,07 мкМ. Внесение ТБГП снижало это значение до 0,24±0,03 мкМ. Флавоноиды препятствовали истощению собственного антиоксиданта эритроцитов – GSH, однако эффект был не настолько выражен, как при ингибировании перекисного окисления липидов. Вероятно, это связано с различным расположением субстратов окисления (глутатион локализован в цитоплазме клетки). Ранее Holger A. Scheidt et al. показали, что антиоксидантные свойства флавоноидов связаны с расположением молекул в мембране [32]. Протекторный эффект флавоноидов связан с ингибированием радикальных процессов и снижением общего уровня окислителя.

Результаты исследований показали высокую эффективность флавоноидов в ингибировании перекисного окисления трет-бутилгидропероксидом клеточных структур

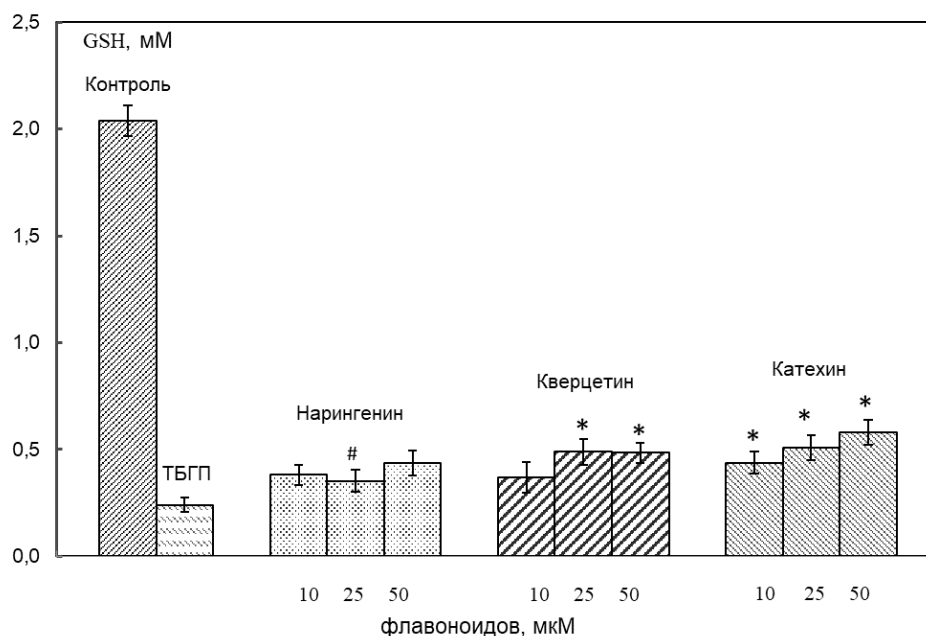


Рисунок 5 – Уровень восстановленного глутатиона (GSH) в эритроцитах (10% гематокрита в PBS) при воздействии ТБГП (700 мкМ) в присутствии кверцетина, катехина и нарингенина. Эритроциты подвергали воздействию окислителя в течение 5 мин при 25°C, pH 7,4, в отсутствие или в присутствии различных концентраций кверцетина, катехина и нарингенина: * – p<0,05 по сравнению с эритроцитами, подвергавшимися воздействию ТБГП в отсутствие флавоноидов; # – p<0,05 по сравнению с эритроцитами, подвергавшимися воздействию ТБГП в присутствии аналогичной концентрации других флавоноидов.

эритроцитов, вместе с тем, поскольку ТБГП-индуцируемое перекисное окисление ассоциировано с радикальными реакциями, можно сделать вывод, что изучаемые полифенолы проявляют также радикал скевнджерный эффект и взаимодействуют с образующимися в реакции Фентона гидроксидными и липоксильными радикалами по механизму S_R (радикального замещения). Как мы полагаем, этому способствует сильная поляризация гидроксильных групп самих флавоноидов и система π , p – сопряженных связей, стабилизирующая феноксильный радикал, вместе с тем результаты квантово-химических расчетов тоже указывают на высокий восстановительный потенциал данных полифенолов.

2. Молекулярное моделирование структуры нарингенина, кверцетина и катехина

На следующем этапе мы провели молекулярное моделирование структуры нарингенина, кверцетина и катехина на основе квантово-химических расчетов. Наши исследования были направлены на выяснения взаимосвязи биологической активности с квантово-химическими параметрами молекулы изучаемого соединения.

Компьютерное моделирование сегодня составляет неотъемлемую часть биохимических исследований и фармакологических разработок. С его помощью можно прогнозировать биологическую активность до начала исследования, тем самым сохраняя время и сокращая расходы, а

Таблица 1 – Квантово-химические параметры нарингенина, кверцетина, катехина

Параметры		Нарингенин	Кверцетин	(+)-Катехин
AM1 UHF				
Total Energy, kcal/mol	Общая энергия, ккал/моль	-85033.734	-99164.773	-93070.182
Binding Energy, kcal/mol	Энергия связи, ккал/моль	-3640.1191	-3717.6003	-3861.3785
Electronic Energy, kcal/mol	Электронная энергия, ккал/моль	-513116.213	-601021.934	-597927.181
Core-Core Interaction, kcal/mol	Межъядерное взаимодействие, ккал/моль	428082.479	501857.160	504856.998
Heat of Formation, kcal/mol	Теплота образования, ккал/моль	-153.750	-216.317	-211.247
Dipole Moment, D	Дипольный момент, Д	1.602	0.986	2.107
QSAR свойства				
Volume, Å ³	Объем, Å ³	736.63	753.52	764.33
Refractivity	Преломляющая способность	70.43	75,43	72.85
Polarizability	Поляризуемость	27.46	28,54	28.65
Hydration energy, kcal/mol	Энергия гидратации, ккал/моль	-22.97	-32.53	-31.12
Ab initio UHF (6-31G)				
Total Energy, kcal/mol	Общая энергия, ккал/моль	-595475.529	-688649.201	-643136.529
Electronic Kinetic Energy, kcal/mol	Электронная кинетическая энергия, ккал/моль	595905.901	689036.745	643608.533
Nuclear Repulsion Energy, kcal/mol	Ядерная энергия отталкивания, ккал/моль	921051.841	1082078.151	1061122.122
E(HOMO), eV -	E(ВЗМО), эВ	-8.8522	-8.2381	-8.5807
E(LUMO), eV +	E(НСМО), эВ	2.0381	1.2298	3.4953
$\Delta E = E(\text{HOMO}) - E(\text{LUMO})$, eV	$\Delta E = E(\text{ВЗМО}) - E(\text{НСМО})$, эВ	-10.8903	-9.4679	-12.0760
Lowest Level Energy, eV	Самый низкий уровень энергии, эВ	-560.8093	-562.0288	-560.6712
Highest Level Energy, eV	Самый высокий уровень энергии, эВ	67.5845	69.2557	69.6014

также интерпретировать результаты экспериментальных исследований.

Полученные результаты экспериментальных исследований антиоксидантной активности флавоноидов хорошо согласуются с расчётными квантово-химическими данными (табл. 1). У кверцетина наименьшая энергия возбуждения молекулы, т.е. энергия, условно необходимая для прохождения химической реакции. ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь, или орбиталь с самой высокой энергией электронов. ВЗМО хорошо отражает восстановительный потенциал вещества и позывает способность системы доминировать электроны. Чем выше значение энергии ВЗМО, тем лучше молекула будет себя проявлять в качестве восстановителя. Полученные величины указывают на хороший восстановительный потенциал исследуемых флавоноидов, однако наивысшее значение имеет кверцетин, он же лучше всего проявлял цитопротекторный эффект при окислительном стрессе. Значения энергии ВЗМО изменяются в ряду флавоноидов: Que>Cat>Nar. НСМО – самая низкая свободная молекулярная орбиталь или самая низкая энергия орбитали без электронов. Энергия НСМО указывает на сродство к электрону и способность к акцепторным свойствам в окислительно-восстановительной реакции. Значения данных энергий невысоки, и сами по себе восстановленные полифенолы не проявляют окислительных свойств.

Расположение высшей заполненной молекулярной орбитали и низшей свободной молекулярной орбитали в исследуемом ряду флавоноидов локализовано преимущественно в кольце В (рис. 6). Следовательно, гидроксильные группировки именно В кольца в первую очередь вступают в редокс реакции с образованием феноксильных радикалов (полухинонов) и хинонметидов. Однако стоит отметить, что в молекуле кверцетина наиболее делокализованы высшая заполненная и низшая свободная молекулярные орбитали, поэтому кверцетин наиболее хорошо проявляет себя как антиоксидант в ряду изучаемых флавоноидов. Таким образом, структура молекулы кверцетина позволяет увеличить стабильность производных, образующихся в реакциях со свободными радикалами, и уменьшать их электрон-акцепторные свойства, благодаря возможности делокализации неспаренного электрона по всей молекуле. Причиной такого распределения орбиталей является наличие мезомерного эффекта π -орбиталей sp^2 -гибридизированных атомов

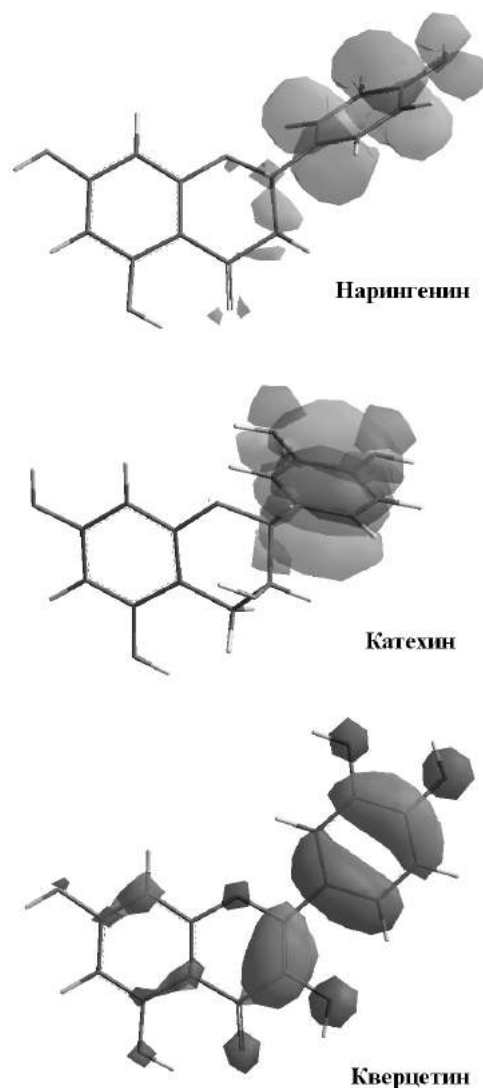


Рисунок 6 – Молекулярные структуры кверцетина, катехина, нарингенина с локализацией орбиталей ВЗМО – НСМО, рассчитанные в программе HyperChem 8.0 [22] на основе неэмпирического метода Ab initio 6-31G и неограниченного метода Хартри-Фока (Unrestricted Hartree-Fock method, UHF) в приближении самосогласованного поля и алгоритма Полака-Риберики.

углерода в гетероцикле кверцетина. Ранее нами более подробно был рассмотрен механизм окисления кверцетина [33].

На основе наших исследований можно сделать заключение: количество гидроксильных групп в молекулах флавоноидов напрямую коррелирует с их антиоксидантной активностью. На карте распределения электронной плотности кверцетина (рис. 7) видно, что на атомах кислорода карбонильной и гидроксильных групп, а также атоме кислорода гетероцикла локализована наи-

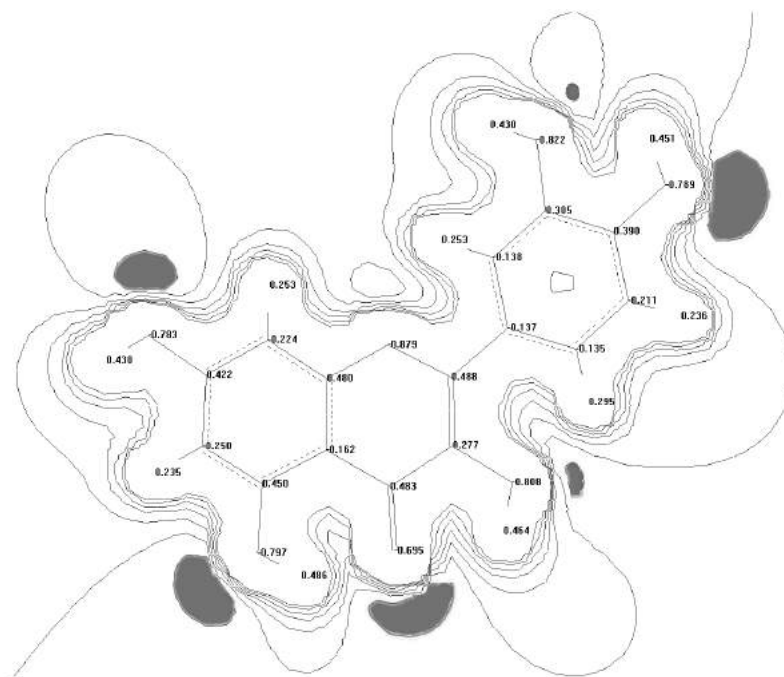


Рисунок 7 – Электростатическая карта распределения электронной плотности оптимизированной структуры кверцетина, полученная в программе HyperChem 8.0 [22] с применением неэмпирического метода *Ab initio* с базисом 6-31G и с использованием неограниченного метода Хартри-Фока (Unrestricted Hartree-Fock method, UHF) в приближении самосогласованного поля и алгоритма Полака-Риберики с расчетными эффективными зарядами атомов.

большая электроотрицательность. Данные группы проявляют отрицательный индукционный эффект в молекуле и стягивают на себя электронную плотность, электроотрицательные центры для нуклеофильных атак (на рисунке 7 темные области) и могут способствовать реакциям электрофильного замещения.

Вместе с тем в структуре флавоноидов имеются ароматические кольца с замкнутой системой сопряженных связей, из-за чего часть электронной плотности может перераспределяться в молекуле, а гидроксильные группы в сопряжении оказывают положительный мезомерный эффект (что видно по наличию чередующихся электроотрицательных атомов углерода в бензольного кольца А) и способствуют повышению потенциала ионизации и восстановительных свойств. Следует отметить, что флавоноиды являются хорошими антиоксидантами не только за счет гидроксильных групп, которые выступают реакционными центрами в окислительно-восстановительных реакциях, но благодаря наличию в молекуле цепи сопряженных связей, которые, как и все ненасыщенные углеводороды, аккумулируют восстановительный потенциал и при избытке

окислителя могут вступать в реакции окисления с деструкцией бензольных колец [34]. Система сопряженных связей полифенолов является ключевым звеном в обеспечении радикал скевенджерных эффектов, при радикальном взаимодействии флавоноиды снижают реактивность образуемых радикалов, перераспределяя энергию при помощи π -электронов ароматических колец по всей молекуле.

Из-за высокой электроотрицательности и выраженных электроакцепторных свойств кислорода происходит смещение электронной плотности менее электрофильных атомов к кислороду. Расчеты электростатической карты распределения электронной плотности кверцетина (рис. 7) указывают на большие значения отрицательных зарядов кислорода гидроксильных групп, при этом связь в ОН-группах сильно поляризованная, из-за чего протон водорода в нейтральной и щелочной среде может легко отрываться и, как следствие, молекулы флавоноидов могут проявлять кислотные свойства. Также из электростатической карты распределения электронной плотности видно, что гидроксильная группа у С2 атома углерода, несмотря на наличие наивысшей

электроотрицательности, находится в пространственно затрудненном положении для электрофильных взаимодействий.

Заключение

Флавоноиды, принадлежащие к различным классам, нарингенин, кверцетин, катехин, продемонстрировали выраженный антиоксидантный эффект в модельной системе *in vitro*. Флавоноиды эффективно ингибировали индуцируемое трет-бутилгидропероксидом перекисное окисление липидов мембран эритроцитов: IC_{50} кверцетина = $9,74 \pm 0,8$ мкМ; IC_{50} катехина = $8,84 \pm 0,7$ мкМ; IC_{50} нарингенина = $46,8 \pm 4,4$ мкМ, и в меньшей степени предотвращали окисление восстановленного глутатиона в эритроцитах.

Анализ квантово-химических расчетов антиоксидантной активности и оптимизированных конформаций полифенолов позволяет сделать вывод, что гидроксильные группы в молекулах флавоноидов отвечают за проявление антиоксидантной активности. Можно предположить, что наличие сильной поляризации гидроксильных групп флавоноидов и π , p – системы связи сопряженных гибридных орбиталей способствует проявлению восстановительных свойств полифенолов, стабилизации и снижению реакционной семихинонов и феноксильных радикалов в радикал сквенджерных реакциях, проявлению флавоноидами кислотных свойств и диссоциации в нейтральных растворах.

Квантово-химические расчеты структуры и электронных свойств молекул флавоноидов показали, что молекула кверцетина практически планарна – торсионный угол $C3-C2-C1'-C2'$ равен 180° , отсутствие двойной связи $C2=C3$ в молекулах катехина и нарингенина приводит к нарушению планарности. Высшая занятая и низшая свободная молекулярные орбитали исследованных флавоноидов локализованы преимущественно в кольце В. Гидроксильные группировки кольца В в первую очередь вступают в редокс-реакции с образованием феноксильных радикалов (семихинонов) и хинонметидов.

В нашем эксперименте кверцетин проявил себя как наиболее эффективный антиоксидант в ряду кверцетин > катехин > нарингенин. Молекулярное моделирование показало, что у кверцетина наиболее делокализованы ВЗМО и НСМО, такая организация позволяет увеличить стабильность производных кверцетина, образу-

ющихся в реакциях со свободными радикалами и в то же время снизить их акцепторные свойства, благодаря возможности делокализации неспаренного электрона по всей молекуле. Причиной такого распределения орбиталей является наличие мезомерного эффекта π -орбиталей sp^2 -гибридизированных атомов углерода в гетероцикле кверцетина.

Литература

1. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress / J. Frijhoff [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2015 Nov. – Vol. 23, N 14. – P. 1144–1170.
2. Griendling, K. K. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS / K. K. Griendling, G. A. FitzGerald // *Circulation.* – 2003 Oct. – Vol. 108, N 16. – P. 1912–1916.
3. Ischiropoulos, H. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effect, or association? / H. Ischiropoulos, J. S. Beckman // *J. Clin. Invest.* – 2003 Jan. – Vol. 111, N 2. – P. 163–169.
4. Ceriello, A. Oxidative stress and diabetes-associated complications / A. Ceriello // *Endocr. Pract.* – 2006 Jan-Feb. – Vol. 12, suppl. 1. – P. 60–62.
5. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases-the role of oxidative stress and inflammation / S. Karbach [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, N 22. – P. 3579–3594.
6. Reactive oxygen species: from health to disease / K. Brieger [et al.] // *Swiss Med. Wkly.* – 2012 Aug. – Vol. 142. – w13659.
7. Antidepressant Flavonoids and Their Relationship with Oxidative Stress / L. Hritcu [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–18.
8. Winkel-Shirley, B. Flavonoid Biosynthesis. A Colorful Model for Genetics, Biochemistry, Cell Biology, and Biotechnology / B. Winkel-Shirley // *Plant Physiol.* – 2001 Jun. – Vol. 126, N 2. – P. 485–493.
9. Novel O-alkyl Derivatives of Naringenin and Their Oximes with Antimicrobial and Anticancer Activity / J. Kozłowska [et al.] // *Molecules.* – 2019 Feb. – Vol. 24, N 4. – P. 679.
10. Fuhr, U. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man / U. Fuhr, K. Klittich, A. H. Staib // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1993 Apr. – Vol. 35, N 4. – P. 431–436.
11. Hernández-Aquino, E. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms / E. Hernández-Aquino, P. Muriel // *World J. Gastroenterol.* – 2018 Apr. – Vol. 24, N 16. – P. 1679–1707.
12. Mangels, D. R. Catechins as potential mediators of cardiovascular health / D. R. Mangels, E. R. Mohler // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2017 May. – Vol. 37, N 5. – C. 757–763.
13. Bernatoniene, J. The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress / J. Bernatoniene, D. M. Kopustinskiene // *Molecules.* – 2018 Apr. – Vol. 23, N 4. – P. 965.
14. Abdelkawy, K. S. A new validated HPLC method for the determination of quercetin: Application to study pharmacokinetics in rats / K. S. Abdelkawy, M. E. Balyshv, F. Elbarbry // *Biomed. Chromatogr.* – 2017 Mar. – Vol. 31, N 3. – e3819.

15. Eid, H. M. The Antidiabetic Potential of Quercetin: Underlying Mechanisms / H. M. Eid, P. S. Haddad // *Curr. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 24, N 4. – P. 355–364.
16. D'Andrea, G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? / G. D'Andrea // *Fitoterapia.* – 2015 Oct. – Vol. 106. – P. 256–271.
17. Investigation of the anti-cancer effect of quercetin on HepG2 cells in vivo / J. Zhou [et al.] // *PLoS One.* – 2017 Mar. – Vol. 12, N 3. – e0172838.
18. Bioactivity In Vitro of Quercetin Glycoside Obtained in *Beauveria bassiana* Culture and Its Interaction with Liposome Membranes / P. Strugała [et al.] // *Molecules.* – 2017 Sep. – Vol. 22, N 9. – P. 1520.
19. Вейко, А. Г. Компьютерное моделирование структуры и свойств биологически активных соединений и лекарственных препаратов. Фармакология in silico / А. Г. Вейко // *Новости мед.-биол. наук.* – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 117–132.
20. Stocks, J. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide / J. Stocks, T. L. Dormandy // *Br. J. Haematol.* – 1971 Jan. – Vol. 20, N 1. – P. 95–111.
21. Akerboom, T. P. Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples / T. P. Akerboom, H. Sies // *Methods Enzymol.* – 1981. – Vol. 77. – P. 373–382.
22. Chemistry Software, HyperChem, Molecular Modeling [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.hyper.com/>. – Date of access: 27.10.2020.
23. Onishi, T. Quantum Computational Chemistry: Modelling and Calculation for Functional Materials / T. Onishi. – Singapore : Springer, 2018. – 290 p.
24. Babaie-Kafaki, S. A descent extension of the Polak–Ribière–Polyak conjugate gradient method / S. Babaie-Kafaki, R. Ghanbari // *Comput. Math. Appl.* – 2014 Dec. – Vol. 68, N 12, part A. – P. 2005–2011.
25. Campbell, M. J. Medical Statistics: A Textbook for the Health Sciences / M. J. Campbell, D. Machin, S. J. Walters. – Hoboken, NJ, United States : John Wiley & Sons, 2010. – 347 p.
26. The Effect of tert-Butyl Hydroperoxide-Induced Oxidative Stress on Lean and Steatotic Rat Hepatocytes In Vitro / O. Kučera [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 752506.
27. Enami, S. Fenton chemistry at aqueous interfaces / S. Enami, Y. Sakamoto, A. J. Colussi // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2014 Jan. – Vol. 111, N 2. – P. 623–628.
28. Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study / M. N. Sarian [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 8386065.
29. Antioxidant and Pro-Oxidant Effects of Polyphenolic Compounds and Structure-Activity Relationship Evidence / E. G. Yordi [et al.] // *Nutrition, well-being and health / ed.: J. Bouayed, T. Bohn. – Rijeka : InTech; 2012. – P. 23–48.*
30. Preparation and Physicochemical Properties of the Complex of Naringenin with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin / J. Wen [et al.] // *Molecules.* – 2010 Jun. – Vol. 15, N 6. – P. 4401–4407.
31. Solubility of Gallic Acid, Catechin, and Protocatechuic Acid in Subcritical Water from (298.75 to 415.85) K / K. Srinivas [et al.] // *J. Chem. Eng. Data.* – 2010. – Vol. 55, N 9. – P. 3101–3108.
32. Investigation of the membrane localization and distribution of flavonoids by high-resolution magic angle spinning NMR spectroscopy / H. A. Scheidt [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Biomembr.* – 2004 May. – Vol. 1663, N 1/2. – P. 97–107.
33. Квантово-химическое моделирование электронной структуры кверцетина и ингибирование кверцетином и комплексом кверцетин-гидроксипропил- β -циклодекстрина перекисного окисления липидов в митохондриях и эритроцитах крыс / А. Г. Вейко [и др.] // *Изв. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук.* – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 500–512.
34. Кинетика пероксидазного окисления кверцетина в присутствии Р-циклодекстрина / Л. И. Олейник [и др.] // *Вест. Моск. ун-та. Сер. 2, Химия.* – 2011. – Т. 52, № 3. – С. 199–203.

Поступила 14.07.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015 Nov;23(14):1144-70. doi: 10.1089/ars.2015.6317
2. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation.* 2003 Oct;108(16):1912-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000093660.86242.BB
3. Ischiropoulos H, Beckman JS. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effect, or association? *J Clin Invest.* 2003 Jan;111(2):163-9. doi: 10.1172/JCI17638
4. Ceriello A. Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:60-2. doi: 10.4158/EP.12.S1.60
5. Susanne Karbach, Philip Wenzel, Ari Waisman, Thomas Munzel, Andreas Daiber. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases-the role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des.* 2014;20(22):3579-94. doi: 10.2174/13816128113196660748
6. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, Krause K-H. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly.* 2012 Aug;142:w13659. doi: 10.4414/smww.2012.13659.eCollection 2012.
7. Hritcu L, Ionita R, Postu PA, Gupta GK, Turkez H, Lima TC, Uchôa C, et al. Antidepressant Flavonoids and Their Relationship with Oxidative Stress. *Oxid Med Cell. Longev.* 2017;2017(118). doi: 10.1155/2017/5762172
8. Winkel-Shirley B. Flavonoid Biosynthesis. A Colorful Model for Genetics, Biochemistry, Cell Biology, and Biotechnology. *Plant Physiol.* 2001 Jun;126(2):485-93. doi: 10.1104/pp.126.2.485
9. Kozłowska J, Grela E, Baczyńska D, Grabowiecka A, Anioł M. Novel O-alkyl Derivatives of Naringenin and Their Oximes with Antimicrobial and Anticancer Activity. *Molecules.* 2019 Feb;24(4):679. doi: 10.3390/molecules24040679
10. Fuhr U, Klittich K, Staib AH. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1993 Apr;35(4):431-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb04162.x.
11. Hernández-Aquino E, Muriel P. Beneficial effects of

- naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr;24(16):1679-1707. doi: 10.3748/wjg.v24.i16.1679
12. Mangels DR, Mohler ER. Catechins as potential mediators of cardiovascular health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 May;37(5):757-763. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309048
 13. Bernatoniene J, Kopustinskiene DM. The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress. *Molecules*. 2018 Apr 20;23(4):965. doi: 10.3390/molecules23040965
 14. Abdelkawy KS, Balyshev ME, Elbarbry F. A new validated HPLC method for the determination of quercetin: Application to study pharmacokinetics in rats. *Biomed Chromatogr*. 2017 Mar;31(3). doi: 10.1002/bmc.3819
 15. Eid HM, Haddad PS. The Antidiabetic Potential of Quercetin: Underlying Mechanisms. *Curr Med Chem*. 2017;24(4):355-364. doi: 10.2174/0929867323666160909153707
 16. D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2015 Oct;106:256-71. doi: 10.1016/j.fitote.2015.09.018
 17. Zhou J, Fang L, Liao J, Li L, Yao W, Xiong Z, et al. Investigation of the anti-cancer effect of quercetin on HepG2 cells in vivo. *PLoS One*. 2017 Mar;12(3):e0172838. doi: 10.1371/journal.pone.0172838
 18. Strugała P, Tronina T, Huszcza E, Gabrielska J. Bioactivity In Vitro of Quercetin Glycoside Obtained in *Beauveria bassiana* Culture and Its Interaction with Liposome Membranes. *Molecules*. 2017 Sep;22(9):1520. doi: 10.3390/molecules22091520
 19. Veiko AG. Computer modeling of the structure and properties of biologically active compounds and drugs. *Pharmacology in silico*. *Novosti Med-Biol Nauk*. 2019;19(3):117-32. (In Russ.)
 20. Stocks J, Dormandy TL. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. *Br J Haematol*. 1971 Jan;20(1):95-111. doi: 10.1111/j.1365-2141.1971.tb00790.x
 21. Akerboom TP, Sies H. Assay of glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol*. 1981;77:373-82. doi: 10.1016/s0076-6879(81)77050-2
 22. Chemistry Software, HyperChem, Molecular Modeling. Available from: <http://www.hyper.com/> [Accessed 27 Oct 2020]
 23. Onishi T. Quantum Computational Chemistry: Modelling and Calculation for Functional Materials. Singapore: Springer; 2018. 290 p.
 24. Babaie-Kafaki S, Ghanbari R. A descent extension of the Polak-Ribière-Polyak conjugate gradient method. *Comput Math Appl*. 2014 Dec;68(12 Part A):2005-11. doi: 10.1016/j.camwa.2014.09.019
 25. Campbell MJ, Machin D, Walters SJ. *Medical Statistics: A Textbook for the Health Sciences*. Hoboken, NJ, United States: John Wiley & Sons; 2010. 347 p.
 26. Kučera O, Endlicher R, Roušar T, Lotková H, Garnol T, Drahotka Z, et al. The Effect of tert-Butyl Hydroperoxide-Induced Oxidative Stress on Lean and Steatotic Rat Hepatocytes In Vitro. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:752506. doi: 10.1155/2014/752506
 27. Enami S, Sakamoto Y, Colussi AJ. Fenton chemistry at aqueous interfaces. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan;111(2):623-8. doi: 10.1073/pnas.1314885111
 28. Sarian MN, Ahmed QU, So'ad SZM, Alhassan AM, Murugesu S, Perumal V, et al. Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8386065. doi: 10.1155/2017/8386065
 29. Yordi EG, Pérez EM, Matos MJ, Villares EU. Antioxidant and pro-oxidant effects of polyphenolic compounds and structure-activity relationship evidence. In: Bouayed J, Bohn T, editors. *Nutrition, well-being and health*. Rijeka: InTech; 2012. P.23-48. doi: 10.5772/29471
 30. Wen J, Liu B, Yuan E, Ma Y, Yongyi Z. Preparation and Physicochemical Properties of the Complex of Naringenin with Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin. *Molecules*. 2010 Jun;15(6):4401-7. doi: 10.3390/molecules15064401
 31. Srinivas K, King JW, Howard LR, Monrad JK. Solubility of Gallic Acid, Catechin, and Protocatechuic Acid in Subcritical Water from (298.75 to 415.85) K. *J Chem Eng Data*. 2010;55(9):3101-8. doi: 10.1021/je901097n
 32. Scheidta HA, Pampel A, Nissler L, Gebhardt R, Huster D. Investigation of the membrane localization and distribution of flavonoids by high-resolution magic angle spinning NMR spectroscopy. *Biochim Biophys Acta (BBA) – Biomembr*. 2004 May;1663(1-2): 97-107. doi: 10.1016/j.bbamem.2004.02.004
 33. Veiko AG, Ilich TV, Lapshina EA, Buko VU, Zavadnik IB. Quantum-chemical modeling of the electronic structure of quercetin and inhibition of lipid peroxidation in mitochondria and erythrocytes of rats by quercetin and the quercetin-hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex. *Izv Nats Akad Nauk Belarusi Ser Biol Nauk*. 2018;63(4):500-12. (In Russ.)
 34. Oleinik LI, Buslova TS, Veselova IA, Shekhovtcova TN. Kinetics of peroxidase oxidation of quercetin in the presence of P-cyclodextrin. *Vest Mosk Un-ta Ser 2 Khimiia*. 2011;52(3):199-203. (In Russ.)

Submitted 14.07.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Вейко А.Г. – аспирант кафедры биохимии, Гродненский государственный университет им. Янки Купалы.

Information about authors:

Veiko A.G. – postgraduate of the Chair of Biochemistry, Grodno State University named after Yanka Kupala.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230030, г. Гродно, 6-й Ленинского Комсомола, 50, Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, кафедра биохимии. E-mail: Wei93@yandex.ru – Вейко Артем Геннадьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230030, Grodno, 50 Leninskogo Komsomola blvd., Grodno State University named after Yanka Kupala, Chair of Biochemistry. E-mail: Wei93@yandex.ru – Artem G. Veiko.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕРЕВЯЗОЧНОГО МАТЕРИАЛА ИЗ НЕТКАНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОВОЛОКОН

МИКЛИС Н.И.¹, АЛЕКСЕЕВ И.С.², БУРАК И.И.¹, ДОРОШЕНКО И.А.²,
ГОНЧАРЕВИЧ А.Л.³, ЛАДИК Ю.С.¹

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

²Витебский государственный технологический университет, г. Витебск, Республика Беларусь

³Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 40-47.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE DRESSING MATERIAL FROM NONWOVEN POLYMER NANOFIBERS

MIKLIS N.I.¹, ALEKSEYEV I.S.², BURAK I.I.¹, DOROSHENKO I.A.², GONCHAREVICH A.L.³, LADIK Y.S.¹

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

²Vitebsk State Technological University, Vitebsk, Republic of Belarus

³Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(5):40-47.

Резюме.

Цель – определить антимикробную активность разработанных биосовместимых биodeградируемых нетканых полимерных сорбционных перевязочных материалов из пористых нановолокон, состоящих из смеси поливинилового спирта и поливинилпирролидона с антисептиками, в зависимости от содержания порофора.

Материал и методы. Антимикробную активность в отношении стандартных музейных штаммов микроорганизмов исследовали в 4 сериях опытов у 9 разработанных нетканых полимерных сорбционных перевязочных материалов из пористых нановолокон, содержащих смесь полимеров-носителей поливинилового спирта и поливинилпирролидона с антисептиками хлоргексидином, серебром коллоидным или тилозином и порофором или без него. Результаты исследования показали, что все исследуемые нетканые полимерные сорбционные перевязочные материалы, содержащие смесь полимеров-носителей поливинилспиртовых волокон и поливинилпирролидона с 0,1% хлоргексидином, 0,05% серебром коллоидным или 5% тилозином обладают антимикробной активностью в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *C. albicans* ATCC коллекции. Добавление 3% порофора к перевязочному материалу с антисептиком хлоргексидином незначительно усилило его антимикробную активность в отношении стандартных микроорганизмов. Добавление 5% порофора обусловило более выраженное усиление антимикробной активности, а 7% и 9% – достоверное усиление антимикробной активности в отношении всех исследуемых тест-культур. Добавление 5% порофора к перевязочным материалам с антисептиком тилозином достоверно усилило их антимикробную активность в отношении всех тест-культур микроорганизмов, а с серебром коллоидным – в отношении *S. aureus*.

Таким образом, оптимальными в качестве перевязочных являются биосовместимые биodeградируемые нетканые полимерные сорбционные материалы на основе поливинилового спирта и поливинилпирролидона с антисептиками тилозином или серебром коллоидным, содержащие не менее 5% порофора.

Закключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение дальнейших испытаний нетканых волокнистых материалов на основе биосовместимых биodeградируемых пористых нановолокон в качестве медицинских перевязочных и ранозаживляющих средств.

Ключевые слова: полимерные нановолокна, антисептики, порофор, перевязочный материал, антимикробная активность.

Abstract.

Objectives. To determine the antimicrobial activity of the developed biocompatible biodegradable nonwoven polymer sorption dressing materials from porous nanofibers on the basis of polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone with antiseptics depending on the content of porofor.

Material and methods. Antimicrobial activity against standard museum strains of microorganisms has been investigated in 4 series of experiments with 9 samples of the developed nonwoven polymer sorption dressing materials from porous nanofibers, containing the mixture of polymers-carriers of polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone with porofor or without it and antiseptics.

Results. It has been established that all studied nonwoven polymer sorption dressing materials containing the mixture of polymers-carriers with 0.1% chlorhexidine, 0.05% colloidal silver or 5% tylosin, without addition or with addition of porofor, possess antimicrobial activity against museum test cultures of microorganisms *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *C. albicans* ATCC collection. The addition of 3% porofor to the mixture of polymers-carriers with chlorhexidine has slightly increased antimicrobial activity of the sample against standard microorganisms. The addition of 5% porofor has caused a more pronounced increase of antimicrobial activity, and that of 7% and 9% porofor resulted in reliable increase of antimicrobial activity against all studied test cultures.

The addition of 5% porofor to nonwoven polymer sorption dressing materials containing the mixture of polymers-carriers with tylosin has reliably increased antimicrobial activity of samples against all studied test cultures of microorganisms, and when combined with colloidal silver – against *S. aureus*.

So, the content of porofor not less than 5% as a part of dressing materials may be considered as optimal.

Conclusions. The received results allow to recommend conducting further trials of nonwoven fibrous materials on the basis of biocompatible biodegradable porous nanofibers as medical dressings and remedies for wound healing.

Key words: *polymer nanofibers, antiseptics, porofor, dressing material, antimicrobial activity.*

В настоящее время потребность в перевязочных средствах, которые делают лечение ран более эффективным, постоянно растет [1]. На современном этапе для изготовления перевязочных средств широко используют хлопчатобумажные, синтетические и вискозные ткани, ленты, полотна, нити и другие покрытия природного, синтетического или смешанного происхождения [2].

Перевязочный материал может оказывать на раневой процесс противомикробное, гемостатическое, иммуномодулирующее, регенерирующее и обезболивающее воздействие, а также способствовать удалению из раны продуктов деструкции тканей и токсинов. В связи с этим он широко используется для остановки кровотечения, дренирования и осушения ран и операционного поля, а также защиты раны и обожженной поверхности от вторичного инфицирования.

Для перевязок люди с глубокой древности применяли древесину, листья некоторых растений, мох. Постепенно с развитием науки и техники перевязочный материал стали изготавливать из хлопка, бумажной и вискозной пряжи [2]. На сегодняшний день, кроме традиционных марли, бинтов и ваты, в качестве перевязочных материалов используют сорбенты углеродные тканевые, гидрогели, коллаген, хитозан, альгинаты, целлюлозу, а также пленкообразующие аэрозоли [3-6].

Для предотвращения инфицирования, сокращения сроков грануляции и обезболивания перевязочные материалы пропитывают противомикробными и другими лекарственными средствами [7]. Синтетические повязки изготавливают из целлюлозных материалов с гидрофобной микросеткой, материалов на основе поливинилхлорида, поливинилового спирта, полистирола, полиуретана и других полимеров [3].

Используемые перевязочные материалы должны создавать оптимальную микросреду для заживления ран и ускорять сроки заживления, быть эластичными, прочными и гигроскопичными, стерильными, неаллергенными и нетоксичными, экономичными и эргономичными, обладать антиадгезивными, субстратопроницаемыми и микробонепроницаемыми свойствами [2].

Следует отметить, что в ряде случаев существующий перевязочный материал обладает низкой гигроскопичностью и влагоемкостью, малой эластичностью, прочностью и адгезией к ране, что приводит к травме грануляций и болевому синдрому при его удалении и ограничивает его применение в клинике. Кроме того, некоторые виды перевязочного материала ухудшают свои свойства после стерилизации [8].

В настоящее время для изготовления раневых покрытий и перевязочных средств начинают

широко использовать синтетический нетканый волокнистый перевязочный материал из биосовместимых и биodeградируемых полимеров [9]. Довольно активно изучаются эксплуатационные свойства существующих перевязочных средств в форме губок и пленок, лечебных и физико-механических наносодержащих биопленок [10, 11].

Особый интерес вызывают полученные методом электроформования пористые нановолокнистые композиционные материалы из поливинилспиртовых волокон (ПВС), поливинилпирролидона (ПВП), полиакриловой и других кислот с добавлением лекарственных средств [12, 13]. Следует отметить, что наличие пор на поверхности и внутри волокон способствует высвобождению содержащихся лекарственных средств [14].

Нами путем электроформования получены биосовместимые биodeградируемые нетканые полимерные сорбционные материалы [12, 15] из 9% водных растворов ПВС и ПВП с добавлением порофора и антисептиков хлоргексидина, серебра коллоидного или тилозина. Однако антимикробная активность разработанных материалов окончательно не изучена.

Цель – определить антимикробную активность разработанных биосовместимых биodeградируемых нетканых полимерных сорбционных материалов на основе поливинилового спирта и поливинилпирролидона с антисептиками в зависимости от содержания порофора.

Материал и методы

Антимикробную активность в отношении стандартных музейных штаммов микроорганизмов *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *C.albicans* ATCC 10231 исследовали в 4 сериях опытов у 9 нетканых полимерных сорбционных материалов из пористых нановолокон, содержащих смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с порофором или без него и антисептиком (рис. 1).

В 1-й серии опытов у нетканых полимерных сорбционных материалов, содержащих смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП без порофора с 0,01% хлоргексидином (образец X1), с 0,05% серебром коллоидным (образец C1) и с 5% тилозином (образец T1), изучали антимикробную активность в отношении стандартных музейных штаммов микроорганизмов.

Во 2-й серии антимикробную активность в отношении стандартных музейных штаммов



Рисунок 1 – Образцы нетканых полимерных сорбционных материалов из пористых нановолокон.

микроорганизмов изучали у нетканых полимерных сорбционных материалов, содержащих смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 0,1% хлоргексидином и 3% порофором (образец X2), смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 0,1% хлоргексидином и 5% порофором (образец X3), смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 0,1% хлоргексидином и 7% порофором (образец X4), смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 0,1% хлоргексидином и 9% порофором (образец X5). Контролем служил образец X1, представляющий смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 0,1% хлоргексидином без порофора.

В 3-й серии антимикробную активность в отношении стандартных музейных штаммов микроорганизмов изучали у нетканых полимерных сорбционных материалов, содержащих смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 0,05% серебром коллоидным и 5% порофором (образец C2). Контролем была смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 0,05% серебром коллоидным без порофора (образец C1).

В 4-й серии антимикробную активность в отношении стандартных музейных штаммов микроорганизмов изучали у нетканых полимерных сорбционных материалов, содержащих смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 5% тилозином и 5% порофором (образец T2). Контролем служил образец T1, представляющий смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 5% тилозином без порофора.

Исследование антимикробной активности нетканых полимерных сорбционных материалов из пористых нановолокон проводили в боксе кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный медицинский университет» объемом 30 м³ при закрытых окнах и двери, наличии аэрации. В качестве тест-культур

использовали стандартные музейные штаммы микроорганизмов *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *C. albicans* ATCC 10231, стандартизованные до 10^5 КОЕ/см³. Эксперимент проводили 3 раза, на чашку Петри с питательной средой (среда для контроля стерильности, среда Сабуро) вносили взвесь 10^5 колониеобразующих единиц суточной культуры тест-микроорганизмов (1 мл). На засеянный агар накладывали испытуемые образцы диаметром 10 мм и после суточной инкубации в термостате при $t=37^\circ\text{C}$ измеряли диаметры зон ингибирования роста микроорганизмов. При отсутствии зоны задержки роста считали, что антимикробная активность отсутствует [16].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием параметрических методов статистического анализа с помощью программ Excel-2013 и Statistica v6.0. Проводилось вычисление средних значений количественных показателей (M) и стандартного отклонения (σ). Существенность различий средних значений оценивалась по коэффициенту Стьюдента (t). Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Результаты исследования 1-й серии опытов показали, что диаметры зон подавления роста *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* и *S. aureus* у образца X1 были более 10 мм и не отличались между собой ($p>0,05$) (табл. 1). Диаметры зон подавления роста стандартных штаммов микробов образцами T1 и C1 также были более 10 мм и друг от друга не отличались ($p>0,05$) (табл. 1).

Результаты исследования 2-й серии показали, что в образце X2 зоны подавления *E. coli* и *C. albicans* были выше образца X1 на 9 и 5% соответственно ($p<0,05$), *P. aeruginosa* и *S. aureus* были выше на 4 и 6 % соответственно и значимо не отличались от образца X1 ($p>0,05$) (рис. 2).

В образце X3 диаметр зоны подавле-

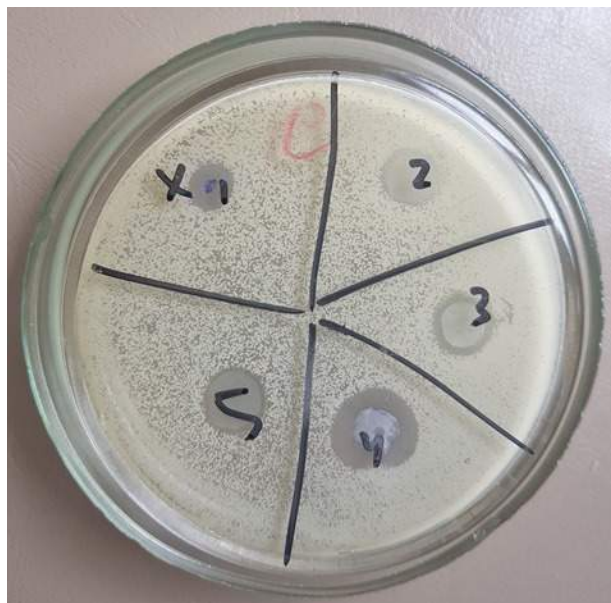


Рисунок 2 – Ингибирование роста стандартных тест-культур *C. albicans* образцами X1, X2, X3, X4, X5.

ния роста у *E. coli* был выше на 21% ($p<0,05$), *P. aeruginosa* – на 7% ($p>0,05$), *C. albicans* – на 15% ($p<0,05$), *S. aureus* – на 20% ($p<0,05$), чем в образце X1 (рис. 2).

Образец X4 подавлял рост *E. coli* на 32%, *P. aeruginosa* – на 9%, *C. albicans* – на 25%, *S. aureus* – на 30% достоверно выше ($p<0,05$), по сравнению с образцом X1.

В образце X5 диаметр зоны подавления роста *E. coli* был выше на 26%, *P. aeruginosa* – на 8%, *C. albicans* – на 20%, *S. aureus* – на 40% достоверно выше ($p<0,05$), чем в образце X1 (табл. 2, рис. 2).

В 3-й серии опытов в образце T2 зона подавления *E. coli* была больше на 11%, *C. albicans* – на 15%, *P. aeruginosa* – на 19 %, а у *S. aureus* – больше на 26% ($p<0,05$), чем в образце T1 (табл. 2).

В 4-й серии опытов в образце C2 диаметр зоны подавления роста *E. coli* был выше на 8% ($p>0,05$), *P. aeruginosa* – на 6% ($p>0,05$), *C. albicans* – на 3% ($p>0,05$), *S. aureus* – на 48% ($p<0,05$) по сравнению с образцом C1 (табл. 2).

Таблица 1 – Диаметры зон подавления роста стандартных микроорганизмов неткаными полимерными сорбционными материалами без порофора, мм ($M\pm\delta$)

Образцы	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>
X1	10,17 \pm 0,15	10,33 \pm 0,15	10,43 \pm 0,11	10,6 \pm 0,1
T1	10,43 \pm 0,11	10,27 \pm 0,25	10,47 \pm 0,15	10,97 \pm 0,35
C1	10,5 \pm 0,2	10,17 \pm 0,15	10,33 \pm 0,15	10,5 \pm 0,2

Таблица 2 – Диаметры зон подавления роста стандартных микроорганизмов неткаными полимерными сорбционными материалами с порофором, мм ($M \pm \delta$)

Образцы	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>
X1	10,17±0,15	10,33±0,15	10,43±0,11	10,6±0,1
X2	11,03±0,21 $p_1=0,04$	10,73±0,25 $p_1=0,2$	11,0±0,2 $p_1=0,08$	11,27±0,3 $p_1=0,12$
X3	12,26±0,25 $p_1=0,01$	11,03±0,25 $p_1=0,09$	12,03±0,25 $p_1=0,01$	12,7±0,2 $p_1=0,003$
X4	13,4±0,53 $p_1=0,01$	11,27±0,25 $p_1=0,04$	13,07±0,23 $p_1=0,01$	13,77±0,25 $p_1=0,001$
X5	12,8±0,2 $p_1=0,002$	11,13±0,21 $p_1=0,05$	12,53±0,35 $p_1=0,01$	14,87±0,3 $p_1=0,001$
T1	10,43±0,11	10,27±0,25	10,47±0,15	10,97±0,35
T2	11,6±0,17 $p_2=0,01$	11,76±0,25 $p_2=0,02$	12,43±0,4 $p_2=0,02$	13,77±0,25 $p_2=0,01$
C1	10,5±0,2	10,17±0,15	10,33±0,15	10,5±0,2
C2	11,3±0,2 $p_3=0,07$	10,8±0,3 $p_3=0,16$	10,66±0,15 $p_3=0,2$	15,6±0,52 $p_3=0,003$

Примечание: p_1 – достоверность разницы по сравнению с образцом X1; p_2 – достоверность разницы по сравнению с образцом T1; p_3 – достоверность разницы по сравнению с образцом C1.

Обсуждение

Анализ результатов исследования показывает, что все исследуемые образцы нетканых полимерных сорбционных материалов, содержащих смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 0,1% хлоргексидином, 0,05% серебром коллоидным или 5% тилозином, обладают антимикробной активностью в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa* и *C.albicans*. Полученные результаты подтверждаются другими данными [15]. Следует отметить, что у указанных образцов антимикробная активность в отношении стандартных музейных штаммов микроорганизмов практически одинакова.

Добавление порофора к смеси полимеров-носителей ПВС и ПВП с 1% хлоргексидином обусловило усиление антимикробной активности нетканых полимерных сорбционных материалов, выраженность которого зависела от количества внесенного порофора. Так, добавление 3% порофора незначительно усилило антимикробную активность образца в отношении стандартных микроорганизмов. Добавление 5% порофора обусловило достоверное подавления роста у *E.coli*, *C. albicans* и *S. aureus* на 21, 15 и 20%, 7% порофора – достоверное подавление роста у всех ис-

следуемых микроорганизмов на 9-32% соответственно по сравнению с образцом без порофора. При добавлении 9% порофора отмечалось достоверное подавление роста на 8-40%.

Вместе с тем, подавление роста *C.albicans* на 15%, 25% и 20% обусловило только добавление соответственно 5%, 7% и 9% порофора, а добавление 5%, 7% или 9% порофора к усилению подавления роста *P. aeruginosa* не приводило.

Добавление 5% порофора к нетканым полимерным сорбционным материалам, содержащим смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 5% тилозином, привело к достоверному усилению их антимикробной активности только в отношении всех исследуемых тест-культур на 11-26% по сравнению с аналогичным образцом без порофора. Достоверное усиление антимикробной активности нетканых полимерных сорбционных материалов, содержащих смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 0,05% серебром коллоидным, после добавления 5% порофора отмечалось только в отношении *S.aureus*.

Следует отметить, что из изученных стандартных штаммов микроорганизмов *E.coli* оказалась более чувствительна к образцам нетканых полимерных сорбционных материалов, содержащих смесь полимеров-носителей ПВС и ПВП с 1% хлоргексидином с добавлением 5%, 7% и 9%

порофора, *P.aeruginosa* – образцу с 5% тилозином и 5% порофором, *C.albicans* – образцам с 1% хлоргексидином с добавлением 7% и 9% порофора, *S. aureus* – образцам с 1% хлоргексидином с добавлением 5%, 7% и 9% порофора, с 5% тилозином и 5% порофором, с 0,05% серебром коллоидным и 5% порофором. Таким образом, наибольшая чувствительность ко всем образцам была отмечена у *S.aureus*, наибольшая устойчивость – у *P.aeruginosa*.

Заключение

Исследуемые образцы нетканых полимерных сорбционных материалов, содержащих смесь полимеров-носителей поливинилспиртовых волокон и поливинилпирролидона с хлоргексидином, серебром коллоидным или тилозином обладают антимикробной активностью в отношении стандартных тест-культур микроорганизмов.

Добавление порофора к смеси полимеров-носителей ПВС и ПВП с антисептиками приводит к усилению антимикробной активности нетканых полимерных сорбционных материалов в отношении *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *C.albicans* ATCC 10231, выраженность которого зависит от количества внесенного порофора. Оптимальным в составе перевязочных материалов можно считать содержание порофора 5% и более. Наибольшей чувствительностью к изученным образцам обладает у *S.aureus*, наименьшей – *P. aeruginosa*.

Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение дальнейших испытаний нетканых волокнистых материалов на основе биосовместимых биodeградируемых пористых нановолокон в качестве медицинских перевязочных средств. Применение их в медицине будет способствовать скорейшему заживлению раневых поверхностей и выздоровлению пациентов.

Информация об источнике поддержки.

Работа выполнялась в рамках ГПНИ «Физическое материаловедение, новые материалы и технологии» задания 2.48 «Технология нетканых полимерных сорбционных материалов из пористых нановолокон ветеринарного и медицинского назначения полученных электроформованием» № ГР 20163067.

Information about the sources of financing.

The research was conducted within the frames of the theme task 2.48 «Technology of nonwoven

polymer sorption materials from porous nanofibers of veterinary and medical use received by means of electrospinning» of State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus «Physical materials science, new materials and their technologies», №GR 20163067.

Благодарность. Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», профессору Генералову Игорю Ивановичу за оказанное содействие при проведении исследований.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to the head of the Chair of Clinical Microbiology of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Professor Generalov Igor Ivanovich for the help provided while conducting investigations.

Литература

- Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review / D. Simões [et al]. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2018 Jun. – Vol. 127. – P. 130–141.
- Sood, A. Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data / A. Sood, M. S. Granick, N. L. Tomaselli // Adv. Wound Care (New Rochelle). – 2012 Aug. – Vol. 3, N 8. – P. 511–529.
- Acosta, S. Clinical outcome and microvascular blood flow in VAC- and Sorbalgon-treated peri-vascular infected wounds in the groin after vascular surgery – an early interim analysis / S. Acosta, C. Monsen, M. Dencker // Int. Wound J. – 2013 Aug. – Vol. 10, N 4. – P. 377–382.
- Государственный реестр медицинской техники и изделий медицинского назначения Республики Беларусь [Электронный ресурс] / УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Режим доступа: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_medicinskoy_tehniki/results. – Дата доступа: 23.10.2020.
- Wound healing dressings and drug delivery systems: a review / S. J. Boateng [et al]. // J. Pharm. Sci. – 2008 Aug. – Vol. 97, N 8. – P. 2892–2923.
- Kucińska-Lipka, J. Bacterial cellulose in the field of wound healing and regenerative medicine of skin: recent trends and future perspectives / J. Kucińska-Lipka, I. Gubanska, H. Janik // Polym. Bull. – 2015. – Vol. 72, N 9. – P. 2399–2419.
- Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран / Ю. С. Винник [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 5. – С. 552–558.
- In search of the optimal wound dressing material following total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / G. Sharma [et al.]. // Int. Orthop. – 2017 Jul. – Vol. 41, N 7. – P. 1295–1305.
- Kieran, F. Multifaceted Potential of Electro-spinning in Regenerative Medicine / F. Kieran, P. Abhay, D. I. Zeugolis // Pharm. Nanotech. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 23–34.
- Исследование лечебных и физико-механических свойств

- наносодержащих биополимерных пленок / О. Я. Попадюк [и др.] // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 16–25.
11. Легонькова, О. А. Исследование эксплуатационных свойств полимерных перевязочных средств / О. А. Легонькова, В. Г. Васильев, Л. Ю. Асанова // Раны и раневые инфекции. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 32–39.
 12. Влияние составов растворов полимеров и технологии получения образцов на растворимость нетканых материалов / И. С. Алексеев [и др.] // Вестн. Витеб. гос. технол. ун-та. – 2015. – № 28. – С. 116–122.
 13. Burger, C. B. Nanofibrous materials and their applications / C. Burger, B. S. Hsiao, B. Chu // Ann. Rev. Mater. Res. – 2006 Aug. – Vol. 36, N 1. – P. 333–368.
 14. Куринова, М. А. Современные раневые покрытия (обзор) / М. А. Куринова, Л. С. Гальбрайх, Д. Э. Скибина // Современная медицина: актуальные вопросы : сб. ст. по материалам XLVIII-XLIX междунар. науч.-практ. конф. № 10-11, нояб. 2015 г. – Новосибирск : СибАК, 2015. – С. 137–145.
 15. Миклис, Н. И. Эффективность раневых электроформованных нетканых материалов на основе поливинилового спирта / Н. И. Миклис, И. С. Алексеев, И. А. Дорошенко // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 89–96.
 16. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [Электронный ресурс] : метод. указания № 4.2.1890-04 / Н. А. Семина [и др.]. – Москва, 2004. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200038583>. – Дата доступа: 23.10.2020.

Поступила 13.07.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Simões D, Miguel SP, Ribeiro MP, Coutinho P, Mendonça AG, Correia IJ. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. Eur J Pharm Biopharm. 2018 Jun;127:130-141. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.02.022
2. Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data. Adv Wound Care (New Rochelle). 2014 Aug;3(8):511-529. doi: 10.1089/wound.2012.0401
3. Acosta S, Monsen C, Dencker M. Clinical outcome and microvascular blood flow in VAC- and Sorbalgon-treated perivascular infected wounds in the groin after vascular surgery – an early interim analysis. Int Wound J. 2013 Aug;10(4):377-82. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.00993.x
4. UP Tsentri ekspertiz i ispytani v zdravookhraneni. State Register of Medical Equipment and Medical Products of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_medicinskoy_tehniki/results. Data dostupa: 23.10.2020. (In Russ.)
5. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. J Pharm Sci. 2008 Aug;97(8):2892-923. doi: 10.1002/jps.21210
6. Kucińska-Lipka J, Gubanska I, Janik H. Bacterial cellulose in the field of wound healing and regenerative medicine of skin: recent trends and future perspectives. Polym Bull. 2015;72(9):2399-419. doi: 10.1007/s00289-015-1407-3.
7. Vinnik IuS, Markelova NM, Soloveva NS, Shishatkaia EI, Kuznetsov MN, Zuev AP. Modern wound dressings in the treatment of purulent wounds. Novosti Khirurgii. 2015;23(5):552-8. (In Russ.)
8. Sharma G, Lee SW, Atanacio O, Parvizi J, Kim TK. In search of the optimal wound dressing material following total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Int Orthop. 2017 Jul;41(7):1295-1305. doi: 10.1007/s00264-017-3484-4
9. Kieran F, Abhay P, Zeugolis DI. Multifaceted Potential of Electro-spinning in Regenerative Medicine. Pharm Nanotech. 2014;2(1):23-34. doi: 10.2174/2211738502666140328223829
10. Popadiuk OIa, Malyshevskaia OS, Ropiak LII, Vitvitskii VS, Droniak MM. Investigation of medicinal and physical and mechanical properties of nano-containing biopolymer films. Novosti Khirurgii. 2019;27(1):16-25. (In Russ.)
11. Legonkova OA, Vasilev VG, Asanova LIu. Study of the operational properties of polymer dressings. Rany Ranevyie Infektsii. 2015;2(2):32-9. (In Russ.)
12. Alekseev IS, Stepin SG, Doroshenko IA, Klimenkov SS. Influence of polymer solution compositions and sample preparation technology on the solubility of nonwoven materials. Vestn Viteb Gos Tekhnol Un-ta. 2015;(28):116-22. (In Russ.)
13. Burger CB, Hsiao BS, Chu B. Nanofibrous materials and their applications. Ann Rev Mater Res. 2006 Aug;36(1):333-68. doi: 10.1146/annurev.matsci.36.011205.123537
14. Kurinova MA, Galbraikh LS, Skibina DE. Modern wound dressings (review). V: Sovremennaiia meditsina: aktual'nye voprosy: sb st po materialam XLVIII-XLIX mezhdunar nauch-prakt konf № 10-11, noiab 2015 g. Novosibirsk, RF: SibAK; 2015. P. 137-45. (In Russ.)
15. Miklis NI, Alekseev IS, Doroshenko IA. Efficiency of wound electroformed nonwovens based on polyvinyl alcohol. Vestn VGMU. 2017;16(4):89-96. (In Russ.)
16. Semina NA, Sidorenko SV, Rezvan SP, Grudinina SA, Strachunskii LS, Stetsiuk OU, i dr. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs [Elektronnyi resurs]: metod ukazaniia № 4.2.1890-04. Moscow, RF; 2004. Rezhim dostupa: <http://docs.cntd.ru/document/1200038583>. Data dostupa: 23.10.2020. (In Russ.)

Submitted 13.07.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Миклис Н.И. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей гигиены и экологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7707-5882>;

Алексеев И.С. – к.т.н., доцент кафедры технологии и оборудования машиностроительного производства, Витебский государственный технологический университет;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3213-7277>;

Бурак И.И. – д.м.н., профессор кафедры общей гигиены и экологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-3056>;

Дорошенко И.А. – лаборант кафедры технологии и оборудования машиностроительного производства, Витебский государственный технологический университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2970-5218>;

Гончаревич А.Л. – ассистент кафедры информационных технологий автоматизированных систем, Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники;

Ладик Ю.С. – студентка 5 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Miklis N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of General Hygiene & Ecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7707-5882>;

Alekseyev I.S. – Candidate of Technological Sciences, associate professor of the Chair of Technology & Equipment of Mechanical Engineering Production, Vitebsk State Technological University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3213-7277>;

Burak I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of General Hygiene & Ecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-3056>;

Doroshenko I.A. – laboratory assistant of the Chair of Technology & Equipment of Mechanical Engineering Production, Vitebsk State Technological University;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2970-5218>;

Goncharevich A.L. – lecturer of the Chair of Information Technologies of Automated Systems, Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics;

Ladik Y.S. – the fifth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии. E-mail: miklisnatalia@gmail.com – Миклис Наталья Ивановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Hygiene & Ecology. E-mail: miklisnatalia@gmail.com – Natalya I. Miklis.

СОДЕРЖАНИЕ АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЖЕНЩИН С ИСКУССТВЕННЫМ ПРЕРЫВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ПО МЕДИЦИНСКИМ ПОКАЗАНИЯМ СО СТОРОНЫ ПЛОДА

КЕДА Л.Н.¹, ГУТИКОВА Л.В.²

¹Министерство здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 48-58.

THE AMINO ACIDS AND BIOGENIC AMINES CONTENT IN THE BLOOD PLASMA OF WOMEN WITH ARTIFICIAL TERMINATION OF PREGNANCY DUE TO MEDICAL INDICATIONS ON THE PART OF THE FETUS

KEDA L.N.¹, GUTIKOVA L.V.²

¹Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(5):48-58.

Резюме.

Искусственное прерывание беременности в поздние сроки наносит вред физическому и психическому здоровью женщины. Поскольку универсальными регуляторами биохимических процессов в организме являются аминокислоты и биогенные амины, изменения их концентраций могут являться индикаторами формирования патологических процессов после прерывания.

Цель исследования – провести анализ уровней свободных аминокислот и их производных в плазме крови женщин с искусственным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода, выявить особенности изменения отдельных свободных аминокислот (САК) и общего их содержания до и после прерывания беременности. Материал и методы. Обследованы 104 женщины с диагностированными пренатально врожденными пороками развития (ВПР) и хромосомными нарушениями у плода (группа I) и 25 женщин с физиологическим течением беременности (группа II). Определение уровней САК и их азотсодержащих производных в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. У женщин группы I до искусственного прерывания беременности установлены достоверно более высокие значения суммарного содержания АК на 15% ($p < 0,001$), незаменимых АК на 12,3% ($p = 0,003$) и заменимых АК на 13,6% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. При сравнении уровней АК у женщин I группы до и после прерывания беременности на 1 сутки выявлено увеличение суммарного содержания АК на 18% ($p < 0,001$), незаменимых АК на 21,5% ($p < 0,001$), заменимых АК на 17,8% ($p < 0,001$) по сравнению со значениями до прерывания беременности.

Заключение. Исследование особенностей метаболизма аминокислот свидетельствует, что у женщин с наличием патологических состояний плода, требующих прерывания беременности в поздние сроки, происходят достоверные изменения в аминокислотном обмене, которые продолжаются после искусственного прерывания беременности и могут приводить к нарушению общего гемостаза.

Ключевые слова: искусственное прерывание беременности, плод, врожденные пороки развития, хромосомные нарушения, свободные аминокислоты.

Abstract.

Artificial termination of pregnancy at late stages harms the physical and mental health of a woman. Taking into account

that amino acids and biogenic amines are universal regulators of biochemical processes in the body, changes of their concentrations can be used as the indicators of pathological processes formation after termination.

Objectives. To examine the levels of free amino acids and their derivatives in the blood plasma of women with artificial termination of pregnancy due to medical indications on the part of the fetus, to find special features of the changes of individual free amino acids and their total concentration before and after termination of pregnancy.

Material and methods. 104 women with prenatally diagnosed congenital malformations and chromosomal abnormalities of the fetus (group I), and 25 women with physiological course of pregnancy (group II) were examined. The levels of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in blood plasma were determined by high-performance liquid chromatography method.

Results. Among the pregnant women in group I an increase by 15% ($p<0.001$) in the total amount of amino acids in blood plasma, by 12.3% ($p=0.003$) in the total content of essential amino acids, as well as by 13.6% ($p<0.001$) in the level of non-essential amino acids was noticed as compared with the control group.

When comparing the levels of amino acids among women in group I before and after termination of pregnancy on the first day, an increase in the total content of amino acids by 18% ($p<0.001$), essential amino acids by 21.5% ($p<0.001$), non-essential amino acids by 17.8% ($p<0.001$) was determined as compared with the values before termination of pregnancy.

Conclusions. The examination of special features of amino acids metabolism shows that women with pathological conditions of the fetus that require termination of pregnancy at late stages have significant changes in amino acid metabolism, which continue after the artificial termination of pregnancy and can lead to the disturbance of general hemostasis.

Key words: *artificial termination of pregnancy, fetus, congenital malformations, chromosomal abnormalities, free amino acids.*

Прогресс в организации пренатального скрининга и дородового обследования беременных позволяет диагностировать врожденные пороки развития (ВПР) и хромосомные нарушения на ранних этапах гестации. При этом диагностика некоторых патологических состояний плода возможна только во II триместре беременности, что и обуславливает необходимость искусственного прерывания беременности в поздние сроки у женщин с ВПР и хромосомными нарушениями у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни.

Обеспечение благоприятного исхода прерывания беременности в поздние сроки является одной из актуальных проблем акушерско-гинекологической практики, что связано с возрастанием частоты осложнений и риска смертельного исхода по мере увеличения срока беременности [1-4]. Методы искусственного прерывания беременности постоянно совершенствуются: ведется работа по улучшению технологии с точки зрения эффективности и приемлемости, максимальной безопасности для пациенток (снижение риска осложнений), технической простоты выполнения, ограничения оперативных вмешательств и стремления к разумному консерватизму, улучшения контроля над болью и кровопотерей [1, 3-5].

Тем не менее, искусственное прерывание беременности в поздние сроки наносит вред физическому и психическому здоровью женщины, является психологическим и эмоциональным

стрессом [6] и в ряде случаев осложняется воспалительными заболеваниями женских половых органов, нарушениями менструальной функции, развитием гормонально обусловленных заболеваний, пролиферативных процессов в репродуктивной системе, вызывает значительные психические нарушения, приводит к невынашиванию беременности и вторичному бесплодию в будущем [2, 5, 7]. Поэтому исследование выраженности метаболических изменений у пациентов с искусственным прерыванием беременности может помочь более тонкому пониманию особенностей гомеостаза женщин до и после прерывания беременности, совершенствованию подходов к искусственному прерыванию беременности с целью максимального сохранения репродуктивного и психического здоровья.

По данным литературы, приоритетную роль в метаболизме веществ в организме играет обмен аминокислот (АК), посредством которого осуществляется взаимосвязь углеводного, жирового и белкового обменов. При этом концентрация свободных аминокислот (САК) и их производных в физиологических жидкостях и тканях может являться своеобразным интегральным показателем гомеостаза, а закономерности формирования аминокислотного фонда в организме – объективно отражать состояние метаболического баланса [8-11]. Поскольку АК принадлежит связующая роль в интеграции основных метабо-

лических процессов, уровень свободных АК и их производных является регулирующим фактором многих узловых звеньев метаболизма [12].

Известно, что содержание САК в сыворотке крови матери изменяется при развитии акушерской патологии, а характер изменений определяется патологией [13-15]. Поэтому исследование метаболического профиля биологических жидкостей и выявление его особенностей у беременных, имеющих нарушения гестационного процесса, являются важными моментами для разработки новых эффективных подходов раннего прогнозирования осложнений.

Однако количество исследований, посвященных изучению содержания САК в плазме крови женщин при искусственном прерывании беременности, незначительно, остается практически нерешенным вопрос информативности изменений уровней отдельных аминокислот в организме, их значимости в метаболических нарушениях, вызванных искусственным прерыванием беременности в поздние сроки. Вышеизложенное диктует необходимость проанализировать изменения уровней аминокислот и их азотсодержащих производных у женщин до и после искусственного прерывания беременности в поздние сроки по медицинским показаниям со стороны плода, определить характер и выраженность этих изменений для определения стратегии дальнейшего ведения этих женщин.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели нами обследовано 129 пациенток: 104 пациентки, находящиеся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» по поводу искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода в сроках 13-22 недели (группа I), и 25 беременных, состоящих на учете в женской консультации №2 г. Гродно в сроках 13-22 недели, с физиологическим течением беременности (группа II). Уровень АК у женщин I группы нами исследован до искусственного прерывания беременности (Т1), на 1 сутки (Т2) и 5 суток (Т3) после прерывания беременности.

Искусственное прерывание беременности женщинам группы I проводилось медикаментозным методом с использованием мифепристона и мизопростала.

Критериями включения пациенток в данное исследование были следующие: возраст женщины 18-45 лет, срок беременности 13-22 недели, наличие врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни, не имеющих эффективного лечения и (или) сопровождающихся умственной отсталостью, решение врачебно-консультационной комиссии о показанном прерывании беременности по медицинским показаниям со стороны плода, отсутствие противопоказаний для прерывания беременности консервативными методами и к применению лекарственных средств – мифепристона и мизопростала.

Критериями не включения пациенток в исследование были следующие: наличие тяжелой экстрагенитальной патологии; надпочечниковая недостаточность; длительное применение глюкокортикоидов; острая или хроническая почечная и печеночная недостаточность; миома матки; тяжелая анемия; нарушения гемостаза (в том числе предшествующая терапия антикоагулянтами); воспалительные заболевания; возраст до 18 лет и старше 45 лет, повышенная чувствительность к компонентам лекарственных средств мифепристон и мизопростол в анамнезе.

Средний возраст пациенток группы I составлял 28 лет (24-34) Ме (Q_{25} - Q_{75}), группы контроля II также 28 лет (26-30) Ме (Q_{25} - Q_{75}) ($p=0,960$). По социальному и семейному положению, паритету беременностей и родов, экстрагенитальной и гинекологической патологии исследуемые группы женщин были сопоставимы. У пациенток исследуемых групп срок беременности был не менее 12 и не более 22 недель. У женщин уточнялись особенности пищевого поведения и предпочтений пищи, явных различий нами выявлено не было, питание у женщин обеих групп было полноценным.

В нашем исследовании у женщин группы I медицинскими показаниями для искусственного прерывания беременности были: диагностированные пренатально множественные врожденные пороки развития плода – у 20,2% женщин, врожденные пороки развития (далее - ВПР) центральной нервной системы – у 29,8%, ВПР сердечно-сосудистой системы – у 9,6%, ВПР органов грудной клетки – у 1,9%, ВПР желудочно-кишечного тракта – у 2,9%, ВПР мочеполовой системы – у 4,8%, ВПР скелетно-мышечной системы – у 7,7% женщин, хромосомные аномалии – у

23,1%. Медицинские показания для прерывания беременности устанавливались в соответствии с Постановлением Министерства Республики Беларусь от 10 декабря 2014 года №88 «Об установлении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и отдельного структурного элемента постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9.11.2007 № 105».

Всем беременным выполнялось клиническое, лабораторное, инструментальное исследование. Для исследования АК и их производных у беременных женщин исследуемых групп проводился утром натощак забор крови из локтевой вены, которая помещалась в пробирки с гепарином и сразу же центрифугировалась. Полученную плазму (в количестве 1 мл) замораживали при температуре -18°C и хранили при температуре -78°C до момента проведения исследования.

Затем проводили определение уровней САК и их производных в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC – high-performance liquid chromatography) по природной флуоресценции для биогенных аминов и с использованием ортофталдигегида для аминокислот на хроматографической системе Agilent 1100, содержащей 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции.

Кровь для исследования АК и их производных у пациенток группы I забиралась до ИПБ, на 1 и 5 сутки после прерывания беременности, у пациенток группы II однократно.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 10.0), база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2010. Нормальность распределения проверяли по результатам тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для качественных признаков рассчитывали долю (%), для количественных признаков – медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения количественных показателей двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа содержания аминокислот в плазме крови женщин исследуемых групп отражены в таблице 1. Полученные нами данные свидетельствуют, что у пациенток группы I с наличием врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни, являющихся показаниями для прерывания беременности, имеются существенные изменения аминокислотного состава плазмы крови по сравнению с результатами у женщин группы II. Нами также обнаружено значительное изменение уровней свободных аминокислот в плазме крови женщин I группы на 1 и 5 сутки после прерывания беременности по сравнению с уровнем до прерывания.

При анализе суммарного содержания АК в плазме крови нами установлено, что у женщин группы I с медицинскими показаниями для искусственного прерывания беременности значение суммарного содержания АК до искусственного прерывания беременности статистически значимо было выше на 15% ($p < 0,001$), незаменимых АК – на 12,3% ($p = 0,003$) и заменимых АК – на 13,6% ($p < 0,001$) по сравнению с женщинами группы II. После прерывания беременности у пациенток I группы нами отмечено дальнейшее увеличение на 1 сутки суммарного содержания АК в плазме на 18% ($p < 0,001$), незаменимых АК – на 21,5% ($p < 0,001$), заменимых АК – на 17,8% ($p < 0,001$) по сравнению со значениями до прерывания беременности. На 5 сутки после прерывания беременности, по сравнению со значением на 1 сутки, значение суммарного содержания АК не изменилось при достоверно незначительном снижении суммарного содержания незаменимых АК на 1,03% ($p < 0,001$) и увеличении суммарного содержания заменимых АК на 2,0% ($p < 0,001$).

Значения суммарного содержания АК, заменимых и незаменимых АК у беременных до искусственного прерывания беременности по сравнению с группой II, указывают на катаболическую направленность метаболических изменений у беременных с врожденными аномалиями и хромосомными нарушениями у плода. Дальнейшее преобладание катаболических процессов после прерывания беременности, выражающееся увеличением значений суммарного пула АК, пула заменимых и незаменимых АК после прерывания беременности на 1 и 5 сутки, вероятно, обуслов-

Таблица 1 – Концентрация свободных аминокислот в плазме крови женщин в исследуемых группах, мкмоль/л (Ме, (25;75%))

Показатели	Группа I, n=104			Группа II, n=25	Статистическая значимость результатов
	T1	T2	T3		
Незаменимые АК					
Валин (Val)	316,8 (263,8; 382,1)	384,6 (281,4; 464,6)	378,6 (312,2; 463,7)	288,5 (242,0; 321,0)	$U_{(T1-II)}=1010, p=0,085$ $T_{(T1-T2)}=1049, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1199, p<0,001$
Триптофан (Trp)	88,0 (68,0; 105,6)	93,9 (73,7; 113,3)	92,3 (76,9; 108,5)	75,1 (65,9; 84,8)	$U_{(T1-II)}=850, p=0,009$ $T_{(T1-T2)}=2033, p=0,048$ $T_{(T1-T3)}=1806, p=0,013$
Лейцин (Leu)	141,0 (117,2; 167,5)	177,2 (142,6; 204,6)	155,1 (129,4; 181,4)	116,3 (105,8; 130,3)	$U_{(T1-II)}=690, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=1002, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1647, p=0,002$
Изолейцин (Ile)	91,8 (76,6; 112,4)	115,6 (83,4; 155,4)	123,8 (95,4; 146,5)	78,6 (70,7; 88,7)	$U_{(T1-II)}=838, p=0,006$ $T_{(T1-T2)}=950, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1005, p<0,001$
Лизин (Lys)	251,4 (197,4; 289,2)	298,7 (204,8; 404,5)	321,0 (223,7; 416,8)	166,9 (101,3; 231,7)	$U_{(T1-II)}=636, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=1043, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=770, p<0,001$
Треонин (Thr)	408,3 (293,4; 479,8)	491,6 (283,1; 746,5)	538,8 (301,0; 674,0)	396,7 (305,1; 452,9)	$U_{(T1-II)}=1235, p=0,701$ $T_{(T1-T2)}=948, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=922, p<0,001$
Метионин (Met)	31,5 (27,4; 38,1)	48,8 (34,0; 57,7)	36,9 (30,2; 42,2)	25,7 (23,0; 30,2)	$U_{(T1-II)}=716, p=0,001$ $T_{(T1-T2)}=578, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1513, p<0,001$
Фенилаланин (Phe)	83,5 (69,4; 95,9)	101,0 (81,4; 128,8)	86,9 (73,8; 102,5)	75,0 (67,9; 83,1)	$U_{(T1-II)}=985, p=0,061$ $T_{(T1-T2)}=718, p=p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1913, p=0,025$
Заменимые АК					
Глутаминовая кислота (Glu)	304,6 (237,7; 361,0)	363,1 (294,1; 416,6)	343,0 (300,4; 415,8)	203,4 (188,2; 232,1)	$U_{(T1-II)}=424, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=1124, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1138, p<0,001$
Аспарагин (Asn)	109,9 (82,0; 127,7)	126,9 (96,0; 176,0)	115,4 (94,4; 146,3)	84,7 (73,5; 92,6)	$U_{(T1-II)}=662, pp<0,001$ $T_{(T1-T2)}=770, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1596, p<0,001$
Серин (Ser)	149,8 (123,1; 181,6)	204,8 (166,4; 250,6)	175,8 (147,7; 206,3)	118,5 (102,9; 121,6)	$U_{(T1-II)}=506, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=654, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1429, p<0,001$
Глутамин (Gln)	156,1 (96,9; 260,2)	173,2 (108,2; 319,6)	179,7 (96,0; 368,5)	198,6 (163,6; 247,6)	$U_{(T1-II)}=1018, p=0,093$ $T_{(T1-T2)}=1400, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1288, p<0,001$
Гистидин (His)	166,6 (120,6; 232,7)	189,4 (118,6; 256,7)	182,3 (118,2; 241,6)	148,9 (121,5; 173,8)	$U_{(T1-II)}=1032, p=0,111$ $T_{(T1-T2)}=1800, p=0,004$ $T_{(T1-T3)}=2272, p=0,304$
Глицин (Gly)	207,5 (171,7; 263,8)	270,8 (202,0; 352,4)	275,8 (210,6; 357,2)	124,7 (107,4; 164,9)	$U_{(T1-II)}=365, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=977, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=852, p<0,001$
Цитруллин (Citr)	22,3 (16,9; 32,1)	28,5 (21,4; 40,9)	28,5 (21,6; 38,1)	13,6 (11,9; 14,8)	$U_{(T1-II)}=428, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=961, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1095, p<0,001$

Продолжение табл. 1

Показатели	Группа I, n=104			Группа II, n=25	Статистическая значимость результатов
	T1	T2	T3		
Аргинин (Arg)	199,2 (142,6; 225,1)	231,7 (132,5; 273,3)	243,7 (130,2; 264,4)	190,9 (182,2; 201,4)	$U_{(T1-II)}=1128, p=0,307$ $T_{(T1-T2)}=927, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=853, p<0,001$
β-аланин (β)	4,8 (2,7; 7,9)	4,7 (3,3; 6,6)	4,4 (3,4; 7,7)	4,9 (4,0; 26,0)	$U_{(T1-II)}=1025, p=0,130$ $T_{(T1-T2)}=2437, p=0,762$ $T_{(T1-T3)}=2399, p=0,791$
Аланин (Ala)	520,7 (413,9; 683,2)	730,8 (573,4; 935,3)	755,5 (634,4; 912,8)	436,4 (395,5; 505,5)	$U_{(T1-II)}=818, p=0,004$ $T_{(T1-T2)}=830, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=846, p<0,001$
Таурин (Tau)	185,3 (145,8; 222,0)	206,7 (150,4; 250,2)	196,0 (143,7; 230,8)	192,4 (141,8; 217,8)	$U_{(T1-II)}=1254, p=0,786$ $T_{(T1-T2)}=1482, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1877, p=0,018$
α-аминомасляная кислота α	27,2 (21,7; 42,7)	50,5 (37,4; 67,1)	35,7 (29,4; 48,9)	14,4 (12,6; 21,5)	$U_{(T1-II)}=387, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=599, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1386, p<0,001$
Этаноламин (EA)	12,7 (9,6; 16,7)	12,6 (10,4; 16,9)	13,2 (10,7; 17,2)	11,2 (8,9; 15,3)	$U_{(T1-II)}=1084, p=0,199$ $T_{(T1-T2)}=2318, p=0,236$ $T_{(T1-T3)}=2071, p=0,087$
Тирозин (Tyr)	41,6 (35,3; 48,9)	64,5 (52,0; 81,8)	63,4 (48,5; 75,6)	36,8 (27,6; 38,4)	$U_{(T1-II)}=759, p=0,002$ $T_{(T1-T2)}=342, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=528, p<0,001$
Цистатионин (Ctn)	9,0 (6,2; 12,0)	9,2 (6,3; 12,9)	9,4 (6,0; 14,3)	11,3 (6,1; 14,2)	$U_{(T1-II)}=998, p=0,222$ $T_{(T1-T2)}=1638, p=0,072$ $T_{(T1-T3)}=1135, p=0,065$
Гидроксилизин (HLys)	5,1 (3,5; 7,3)	6,5 (3,7; 12,7)	6,9 (4,3; 11,2)	27,4 (16,3; 79,3)	$U_{(T1-II)}=402, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=1865, p=0,007$ $T_{(T1-T3)}=1821, p=0,011$
Аспаргат (Asp)	76,8 (48,1; 108,3)	95,1 (47,8; 122,8)	80,6 (45,4; 113,3)	71,3 (65,3; 113,8)	$U_{(T1-II)}=1159, p=0,403$ $T_{(T1-T2)}=1635, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=2238, p=0,253$
Орнитин (Orn)	70,8 (54,4; 89,3)	87,7 (62,8; 125,4)	119,7 (81,5; 157,1)	43,7 (23,0; 77,0)	$U_{(T1-II)}=723, p=0,001$ $T_{(T1-T2)}=916, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=393, p<0,001$
ПУЛ незаменимых АК	1400,7 (1172,6; 1648,1)	1783,6 (1232,7; 2202,4)	1761,4 (1321,6; 2109,8)	1228,8 (1123,0; 1349,4)	$U_{(T1-II)}=801, p=0,003$ $T_{(T1-T2)}=777, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=959, p<0,001$
ПУЛ заменимых АК	2321,3 (2095,3; 2623,2)	2821,2 (2318,4; 3687,3)	2869,4 (2485,9; 3351,4)	2006,4 (1760,0; 2188,9)	$U_{(T1-II)}=603, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=697, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=791, p<0,001$
Соотношение заменимых АК / незаменимых АК	1,6 (1,5; 1,9)	1,7 (1,5; 2,0)	1,6 (1,6; 1,8)	1,6 (1,4; 1,8)	$U_{(T1-II)}=1154, p=0,424$ $T_{(T1-T2)}=2131, p=0,098$ $T_{(T1-T3)}=2241, p=0,329$
Суммарный пул АК	3780,4 (3329,0; 4163,5)	4605,0 (3727,1; 5777,9)	4600,6 (3796,1; 5410,5)	3214,3 (2912,8; 3474,6)	$U_{(T1-II)}=613, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=675, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=842, p<0,001$

лено ответной реакцией организма на происходящие при искусственном прерывании беременности повреждения различной этиологии (травма, стресс и т.д.).

При анализе отдельных АК в плазме на 1 сутки после прерывания беременности нами обнаружено статистически значимое повышение уровня практически всех исследуемых аминокислот, по сравнению с их концентрацией до прерывания беременности (Т1), со значительным ростом среднемедианного значения α -аминомасляной кислоты на 46,2% ($p<0,001$), метионина на 35,5% ($p<0,001$), тирозина на 35,5% ($p<0,001$), аланина на 29% ($p<0,001$) и незначительным увеличением триптофана на 6,3% ($p=0,048$), глутамина на 4% ($p<0,001$), таурина на 10,4% ($p<0,001$).

Известно, что аминокислоты являются предшественниками многих биологически активных веществ, гормонов, нейромедиаторов. В проведенном нами исследовании при значительном росте у женщин группы I тирозина на 35,5%, являющегося исходным субстратом для катехоламинов (дофамин, адреналин, норадреналин), и его предшественника фенилаланина

на 17,4%, а также незаменимой аминокислоты метионина на 35,5%, являющейся предшественником S-аденозилметионина, от которого зависит нормальная функция катехоламинов, выявлены соответственно и изменения уровней биогенных аминов (табл. 2).

Нами отмечен достоверный рост дигидроксифенилаланина (ДОФА) – предшественника дофамина к 5 суткам на 46% ($p=0,017$). Дофамин является стимулирующим нейромедиатором, играет важную роль в адаптации организма к стрессовым ситуациям, травмам, кровопотере и др. [16-18].

По данным литературы, серотонин биологически активное вещество широкого спектра действия, часть которого синтезируется в центральной нервной системе из незаменимой аминокислоты триптофана. Он стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, оказывает сосудосуживающий эффект, регулирует АД, температуру тела, дыхание, обладает антидепрессантным действием. Серотонин хорошо изучен как медиатор серотонинэргических нейронов ЦНС, участвующих в регуляции сна, аппетита, поведенческих реакций [17].

Таблица 2 – Концентрация биогенных аминов и их предшественников в плазме крови женщин в исследуемых группах, мкмоль/л (Ме, (25;75%))

Показатели	Группа I, n=104			Группа II, n=25	Статистическая значимость результатов
	T1	T2	T3		
ДОФА дигидроксифенилаланин (предшественник катехоламинов)	4,1 (2,7; 13,3)	4,6 (2,4; 11,2)	6,4 (3,8; 12,5)	3,8 (1,7; 5,1)	$U_{(T1-II)}=991, p=0,097$ $T_{(T1-T2)}=2078, p=0,124$ $T_{(T1-T3)}=1674, p=0,017$
ДОФА дигидроксифенилуксусная кислота	147,6 (92,1; 241,4)	152,8 (117,2; 255,0)	167,9 (97,5; 263,1)	129,1 (64,2; 203,0)	$U_{(T1-II)}=1078, p=0,233$ $T_{(T1-T2)}=2198, p=0,153$ $T_{(T1-T3)}=2256, p=0,445$
HVAагмаванилиновая кислота	244,4 (179,7; 348,1)	255,2 (182,6; 374,8)	249,9 (177,3; 340,7)	236,9 (157,4; 286,0)	$U_{(T1-II)}=1029, p=0,154$ $T_{(T1-T2)}=2228, p=0,239$ $T_{(T1-T3)}=2289, p=0,629$
5-гидрокситриптофан (5-НТР)	5,6 (3,7; 9,4)	6,0 (3,6; 10,1)	5,7 (3,1; 13,8)	20,8 (15,6; 26,5)	$U_{(T1-II)}=253, p<0,001$ $T_{(T1-T2)}=2283, p=0,405$ $T_{(T1-T3)}=1889, p=0,079$
5-гидрокситриптамиин (5-НТ) серотонин	474,1 (277,9; 795,4)	716,5 (379,0; 1185,8)	829,0 (531,0; 1240,1)	835,4 (513,7; 1019,4)	$U_{(T1-II)}=774, p=0,002$ $T_{(T1-T2)}=1605, p<0,001$ $T_{(T1-T3)}=1130, p<0,001$
5-НIAA оксииндолуксусная кислота	63,0 (41,4; 122,6)	75,0 (48,8; 126,9)	71,0 (48,8; 126,9)	58,6 (44,6; 118,6)	$U_{(T1-II)}=1266, p=0,959$ $T_{(T1-T2)}=2041, p=0,051$ $T_{(T1-T3)}=2017, p=0,110$
MHPG	41,5 (24,9; 71,3)	52,2 (34,6; 73,8)	29,7 (20,2; 49,8)	38,4 (16,9; 108,0)	$U_{(T1-II)}=1183, p=0,995$ $T_{(T1-T2)}=2215, p=0,456$ $T_{(T1-T3)}=1152, p<0,001$

В нашем исследовании выявлено незначительное, по сравнению с другими АК, повышение в плазме крови женщин группы I на 1 сутки после прерывания беременности в сравнении с показателем до прерывания беременности, только на 6,3% ($p=0,048$) триптофана, являющегося предшественником серотонина и мелатонина, способствующего эмоциональной стабильности и противодействию стрессу, вызывающего умственное расслабление, ощущение эмоционального благополучия [19, 20], а также глутамин – на 4% ($p<0,001$), выполняющего важную функцию интеграции азотистого обмена, синтеза других аминокислот, нуклеиновых кислот и углеводов, оказывающего антикатаболическое действие, а также являющегося нейромедиаторной аминокислотой и опосредованно участвующего в синтезе серотонина.

В научных исследованиях установлено, что дофамин- и серотонинэргическая системы играют важную роль в контроле уровня гормонов, в формировании репродуктивного и материнского поведения, являясь молекулярной основой регуляции эмоционального статуса организма [21]. Авторами продемонстрировано преобладающее содержание катехоламинов (по сравнению с серотонином) в плазме в течение всей беременности, снижение уровня триптофана и повышение уровня серотонина в плазме с увеличением срока беременности [19].

Известно также, что развитие осложнений беременности сопровождается изменениями АК в плазме крови. Авторы отмечают снижение уровня серотонина, триптофана и тирозина у женщин с угрозой самопроизвольного прерывания в первом триместре беременности [18], снижение уровней триптофана и серотонина у женщин с самопроизвольным выкидышем в I триместре [22], повышение уровня триптофана при угрозе преждевременных родов, преэклампсии [14, 15].

В проведенном нами исследовании отмечено угнетение серотонинэргической системы у женщин I группы до прерывания беременности по сравнению с уровнем в группе II, значительное снижение уровня 5-гидрокситриптофана (5-НТР) – в 3,7 раза и 5-гидрокситриптамина (серотонина) (5-НТ) – в 1,76 раза (43,3%). После прерывания беременности отмечается повышение уровня серотонина на 1 сутки на 34%, на 5 суток на 43% по сравнению с уровнем до прерывания беременности.

Известно, что АК прямо или опосредованно регулируют все основные нервные про-

цессы: возбуждение и торможение, бодрость и сон, агрессию и тревогу, синаптическую пластичность, эмоции и поведение, память, обучение. Нарушения в содержании аминокислот и их производных в организме может являться одной из причин возникновения различных патологических процессов, проявляющихся в дисфункциях нервной системы и способствующих развитию ряда нервных и психических заболеваний и синдромов [16, 17]. Нами установлено достоверное повышение у беременных с предстоящим искусственным прерыванием беременности по медицинским показаниям со стороны плода «возбуждающих» аминокислот в плазме крови: глутаминовой кислоты на 43% ($p<0,001$), аспарагина на 33% ($p<0,001$) по сравнению с группой II. После прерывания беременности на 1 сутки уровень глутаминовой кислоты стал выше на 16,2% ($p<0,001$), аспарагина – на 13,4% ($p<0,001$) по сравнению с уровнем до прерывания беременности, на 5 суток уровень данных АК снизился, но при этом остался выше на по сравнению с уровнем до прерывания беременности: глутаминовой кислоты – на 11% ($p<0,001$), аспарагина – на 4,8% ($p<0,001$). Дикарбоновые аминокислоты также играют важную роль во взаимосвязи азотистого и энергетического обмена [23], поэтому можно предположить, что значительное изменение их уровня в плазме пациенток с наличием ВПР и ХЗ у плода до искусственного прерывания беременности является подтверждением наличия метаболического дисбаланса до прерывания беременности и его усугубления во время прерывания и после него.

В нашем исследовании у женщин I группы выявлен также повышенный уровень глицина – нейромедиаторной аминокислоты, которая, с одной стороны, вызывает тормозящее воздействие на нейроны, уменьшает выделение из нейронов возбуждающих аминокислот, с другой стороны, способствует передаче сигнала от возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата [16, 17]. У женщин с предстоящим искусственным прерыванием беременности (группа I) до прерывания беременности уровень глицина был выше на 60% ($p<0,001$) по сравнению с уровнем у женщин группы II, после прерывания в данной группе женщин выявлено дальнейшее повышение его уровня на 1 сутки на 23,4% ($p<0,001$), на 5 суток – на 24,8% ($p<0,001$) по сравнению с уровнем до прерывания беременности.

В плазме женщин I группы после преры-

вания беременности также отмечено повышение уровня условно незаменимой аминокислоты таурин, которая не участвует в синтезе белка, но занимает значительный объем в составе пула свободных аминокислот, играет роль нейромедиаторной АК, тормозящей синаптическую передачу, участвует в антиоксидантных процессах, обладает мембрано-протекторными свойствами, играет важную роль в развитии плода [24]. По сравнению с концентрацией до прерывания беременности уровень таурина увеличился на 1 сутки на 10,4% ($p < 0,001$), на 5 сутки на 5,5% ($p = 0,018$).

При сравнении значений АК в плазме на 1 сутки и 5 сутки после прерывания беременности в сравнении с уровнем до прерывания беременности ($p < 0,05$) нами отмечено, что максимальный уровень повышения валина, триптофана, лейцина, метионина, фенилаланина, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, гистидина, таурина, α -аминомасляной кислоты, тирозина, аспартата был отмечен на 1 сутки и изолейцина, лизина, треонина, глутамина, глицина, аргинина, аланина, орнитина, гидроксизина на 5 сутки. На 5 сутки после прерывания беременности уровень всех АК в плазме женщин I группы остался выше по сравнению с уровнями до прерывания беременности.

Таким образом, нами выявлено достоверное увеличение концентрации суммарного содержания аминокислот, пулов незаменимых и заменимых АК, отдельных АК в плазме крови беременных женщин с врожденными пороками развития плода и хромосомными аномалиями до прерывания беременности по сравнению с контрольной группой. При сравнении уровней АК у женщин I группы до искусственного прерывания беременности, на 1 сутки и на 5 сутки после прерывания беременности отмечено повышение концентраций всех АК после искусственного прерывания беременности. Обнаружено также угнетение серотонинэргической системы у женщин I группы до прерывания беременности.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования демонстрируют достоверно более высокие уровни свободных аминокислот и биогенных аминов у женщин с наличием врожденных аномалий (пороков развития) и хромосомных нарушений у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни до искусственного прерывания беременности по сравнению с концентрацией таковых у женщин с физиологическим течением беременности.

Заключение

Искусственное прерывание беременности приводит к достоверному повышению уровней практически всех исследуемых аминокислот в 1 сутки после искусственного прерывания беременности у женщин с наличием врожденных аномалий (пороков развития) и хромосомных нарушений у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни и последующее снижение значений одних аминокислот и дальнейший рост других на 5 сутки после проведения процедуры. По нашему мнению, исследование особенностей метаболизма аминокислот свидетельствует, что у беременных с наличием патологических состояний плода, требующих прерывания в поздние сроки, происходят выраженные изменения в аминокислотном обмене, которые продолжаются после искусственного прерывания беременности и могут приводить к дестабилизации общего гемостаза, физического и психического состояния женщин, что обосновывает необходимость разработки новых эффективных методов коррекции для сохранения репродуктивного и психического здоровья.

Литература

1. Termination of Pregnancy for Fetal Abnormality in England, Scotland and Wales : report of a working party, may 2010 / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – London, 2010. – 45 p.
2. Сидорова, И. С. Акушерство : рук. для практикующих врачей / И. С. Сидорова. – Москва : МИА, 2013. – 1048 с.
3. Эгамбердиева, Л. Д. Прерывание беременности во II триместре. Трудности и пути решения / Л. Д. Эгамбердиева, И. Р. Галимова, А. Ю. Полушкина // Практ. медицина. Инновацион. технологии в медицине. – 2016. – № 4, т. 2. – С. 145–148.
4. Искусственный аборт во втором триместре беременности: в помощь практикующему врачу / под ред. В. И. Кулакова. – Москва : Радуга, 2001. – 20 с.
5. Кравченко, Е. Н. Эффективность современных методов прерывания беременности в поздние сроки / Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 64–66.
6. Добряков, И. В. Перинатальная психология / И. В. Добряков. – Санкт-Петербург : Питер, 2015. – 370 с.
7. Патогенетическое обоснование реабилитации репродуктивного здоровья женщин после прерывания беременности в поздние сроки / Т. Н. Мельник [и др.] // Эффектив. фармакотерапия. – 2014. – № 38. – С. 40–44.
8. Шейбак, В. М. Аминокислоты и иммунная система / В. М. Шейбак, М. В. Горещкая. – Москва : Пальмир, 2010. – 356 с.
9. Нефедов, Л. И. Механизмы регуляторных эффектов и стратегия использования аминокислот и их производных в качестве эффективных средств метаболической тера-

- пии и новых лекарственных препаратов / Л. И. Нефедов // Теория и практика медицины. – 2000. – № 2. – С. 86–88.
10. Климович, И. И. Свободные аминокислоты и их производные плазмы крови у больных легочной и сердечной патологией: проблемы патогенеза и лечения / И. И. Климович. – Гродно : ГрГМУ, 2003. – 146 с.
 11. Погорелова, Т. Н. Дисбаланс в системе глутамин- глутаминовая кислота в плаценте и околоплодных водах при плацентарной недостаточности / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, В. А. Линде // Биомед. химия. – 2014. – Т. 60, № 5. – С. 596–601.
 12. Березов, Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1998. – 704 с.
 13. Хлыбова, С. В. Содержание гистидина в сыворотке крови у женщин при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений / С. В. Хлыбова, В. И. Циркин, С. А. Дворянский // Журн. акушерства и жен. болезней. – 2006. – Т. 55, № 4. – С. 58–62.
 14. Содержание свободных аминокислот при физиологическом и осложненном течении гестационного процесса / С. В. Хлыбова [и др.] // Вятский мед. вестн. – 2007. – № 4. – С. 164–166.
 15. Гутикова, Л. В. Содержание аминокислот в плазме крови у женщин с гестозом до родов и после них / Л. В. Гутикова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 6. – С. 10–13.
 16. Солвей, Дж. Г. Наглядная медицинская биохимия : пер. с англ. / Дж. Г. Солвей. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с.
 17. Биохимия : учеб. для вузов / под ред. Е. С. Северина. – 2-е изд., испр. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
 18. Гутикова, Л. В. Роль биогенных аминов в реализации репродуктивной функции организма / Л. В. Гутикова, Д. А. Бубешко // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 2. – С. 5–9.
 19. Фурс, В. В. Некоторые показатели обмена триптофана при физиологически протекающей беременности / В. В. Фурс, Е. М. Дорошенко // Журн. ГрГМУ. – 2011. – № 4. – С. 36–38.
 20. Апудоциты в раке эндометрия / Н. М. Аничков [и др.] // Арх. патологии. – 1992. – Т. 54, № 2. – С. 33–39.
 21. Николаева, А. А. Взаимодействие систем сератонина и дофамина с системами регуляторных пептидов окситоцина, вазопрессина и пролактина в норме в период беременности / А. А. Николаева, С. В. Королева, И. П. Ашмарин // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2007. – № 9. – С. 37–43.
 22. Гутикова, Л. В. Биогенные амины в генезе невынашивания беременности ранних сроков : монография / Л. В. Гутикова, Ю. В. Кухарчик. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – 160 с.
 23. Нарушение плацентарного обмена аминокислот при задержке роста плода / Т. Н. Погорелова [и др.] // Биомед. химия. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 266–271.
 24. Особенности метаболического профиля сыворотки крови беременных сотягощенным акушерским анамнезом / С. А. Хаустова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 110–113.

Поступила 20.08.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Termination of Pregnancy for Fetal Abnormality in England, Scotland and Wales : report of a working party, may 2010. Londo; 2010. 45 p.
2. Sidorova IS. Obstetrics: ruk dlia praktikuiushchikh vrachei. Moscow, RF: MIA; 2013. 1048 p. (In Russ.)
3. Egamberdieva LD, Galimova IR, Polushkina Alu. Termination of pregnancy in the second trimester. Difficulties and solutions. Prakt Meditsina Innovatsion Tekhnologii Meditsine. 2016;(4 t 2):145-8. (In Russ.)
4. Kulakov VI, red. Artificial abortion in the second trimester of pregnancy: to help the practitioner. Moscow, RF: Raduga; 2001. 20 p.
5. Kravchenko EN, Kolombet EV. The effectiveness of modern methods of late termination of pregnancy. Ros Vestn Akushera-ginekologa. 2016;16(3):64-6. (In Russ.)
6. Dobriakov IV. Perinatal psychology. Saint Petersburg, RF: Piter; 2015. 370 p. (In Russ.)
7. Melnik TN, Tamazian GV, Milovanov AP, Serova OF, Sedaia LV, Shutikova NV. Pathogenetic substantiation of the rehabilitation of reproductive health of women after termination of pregnancy at a later date. Effektiv Farmakoterapiia. 2014;(38):40-4. (In Russ.)
8. Sheibak VM, Goretskaia MV. Amino acids and the immune system. Moscow, RF: Pal'mir; 2010. 356 p. (In Russ.)
9. Nefedov LI. The mechanisms of regulatory effects and the strategy of using amino acids and their derivatives as effective means of metabolic therapy and new drugs. Teoriia Praktika Meditsiny. 2000;(2):86-8. (In Russ.)
10. Klimovich II. Free amino acids and their derivatives of blood plasma in patients with pulmonary and cardiac pathology: problems of pathogenesis and treatment. Grodno, RB: GrGMU; 2003. 146 p. (In Russ.)
11. Pogorelova TN, Gunko VO, Linde VA. Imbalance in the glutamine-glutamic acid system in the placenta and amniotic fluid in placental insufficiency i. Biomed Khimiia. 2014;60(5):596-601. (In Russ.)
12. Berezov TT, Korovkin BF. Biological chemistry. 3-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 1998. 704 p. (In Russ.)
13. Khlybova SV, Tcirkin VI, Dvorianskii SA. The content of histidine in the blood serum in women with the physiological course of the gestational process and a number of obstetric complications. Zhurn Akusherstva Zhen Boleznei. 2006;55(4):58-62. (In Russ.)
14. Khlybova SV, Tcirkin VI, Dvorianskii SA, Ezhov AV, Roman VV. The content of free amino acids in the physiological and complicated course of the gestational process. Viatskii Med Vestn. 2007;(4):164-6. (In Russ.)
15. Gutikova LV. Plasma amino acid content in women with gestosis before and after childbirth. Ros Vestn Akushera-ginekologa. 2012;12(6):10-3. (In Russ.)
16. Solvei DzhG. Visual medical biochemistry: per s angl. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2015. 160 p. (In Russ.)
17. Severin ES, red. Biochemistry: ucheb dlia vuzov. 2-e izd, ispr. Moskva, RF: GEOTAR-MED; 2004. 784 p. (In Russ.)
18. Gutikova LV, Bubeshko DA. The role of biogenic amines in

- the implementation of the reproductive function of the body. Zhurn GrGMU. 2014;(2):5-9. (In Russ.)
19. Furs VV, Doroshenko EM. Some indicators of tryptophan metabolism during physiological pregnancy. Zhurn GrGMU. 2011;(4):36-8. (In Russ.)
20. Anichkov NM, Serezhin BS, Lomakina II, Smirnov OA. Apudocytes in endometrial cancer. Arkh Patologii. 1992;54(2):33-9. (In Russ.)
21. Nikolaeva AA, Koroleva SV, Ashmarin IP. Interaction of serotonin and dopamine systems with the systems of regulatory peptides oxytocin, vasopressin and prolactin in normal conditions during pregnancy. Vestn Ros Akad Med Nauk. 2007;(9):37-43. (In Russ.)
22. Gutikova LV, Kukharchik IuV. Biogenic amines in the genesis of early miscarriage: monografiia. Grodno, RB: GrGMU; 2014. 160 p. (In Russ.)
23. Pogorelova TN, Gunko VO, Avrutckaia VV, Kaushanskaia LV, Durnitcyna OA. Impaired placental amino acid metabolism with fetal growth retardation. Biomed Khimiia. 2017;63(3):266-71. (In Russ.)
24. Khaustova SA, Seniavina NV, Tonevitchii AG, Eremina OV, Pavlovich SV. Features of the metabolic profile of the blood serum of pregnant women with a burdened obstetric anamnesis. Biul Eksperim Biologii Meditsiny. 2013;156(7):110-3. (In Russ.)

Submitted 20.08.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Кеда Л.Н. – главный специалист отдела медицинской помощи матерям и детям главного управления организации медицинской помощи, Министерство здравоохранения Республики Беларусь;
Гутикова Л.В. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Keda L.N. – main specialist of the Department of Medical Care for Mothers & Children of the Main Directorate of the Organization of Medical Care, Ministry of Health of the Republic of Belarus;
Gutikova L.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Obstetrics & Gynecology, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220048, г. Минск, ул. Мясникова, 39, Министерство здравоохранения Республики Беларусь, отдел медицинской помощи матерям и детям. E-mail: ludmila_keda@mail.ru
– Кеда Людмила Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220048, Minsk, 39 Myasnikova str., Ministry of Health of the Republic of Belarus, Department of Medical Care for Mothers & Children. E-mail: ludmila_keda@mail.ru – Ludmila N. Keda.

МОНИТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ РАНАМИ

ФЕДЯНИН С.Д., ОКУЛИЧ В.К.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 59-65.

THE MONITORING OF THE RESISTANCE OF GRAM-NEGATIVE MICROFLORA, ISOLATED IN THE PATIENTS WITH PURULENT WOUNDS

FEDZIANIN S.D., OKULICH V.K.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(5):59-65.

Резюме.

Цель исследования – изучить динамику резистентности грамотрицательной флоры к антибактериальным лекарственным средствам у пациентов с гнойными ранами.

Материал и методы. На базе бактериологической лаборатории в 2006-2007 и в 2019-2020 годах обследованы бактериологическими методами 92 и 99 пациентов с гнойными ранами различных локализаций, соответственно. Пациенты проходили стационарное лечение в отделении гнойной хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница». Определение видовой принадлежности микроорганизмов производилось в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе ATB Expression bioMerieux с использованием тест-систем: ID 32 E – для энтеробактерий, ID 32 GN – для грамотрицательных палочек (Франция) и разработанных нами тест-систем ИД-ЭНТ для энтеробактерий (БелВитунифарм). Определение резистентности микроорганизмов производилось в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе ATB Expression bioMerieux с использованием тест-систем: ATB PSE – для псевдомонад, rapid ATB E – для энтеробактерий (Франция) и разработанных нами тест-систем АБ-ПСЕВ, АБ-ЭНТЕР, АБ-ГРАМ- для псевдомонад, энтеробактерий и грамотрицательной флоры (БелВитунифарм).

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что на 12,25% ($p < 0,05$) увеличилась доля *K. pneumoniae* в этиологической структуре гнойных ран, на 14,69% ($p < 0,05$) – *A. baumannii*. За время мониторинга значительно увеличилась резистентность грамотрицательной флоры практически ко всем исследуемым антибактериальным лекарственным средствам. Высокую противомикробную активность сохранили только колистин и тигециклин.

Закключение. За 13 лет произошли существенные изменения в этиологической структуре грамотрицательных микроорганизмов, выделенных у пациентов с гнойными ранами. Отмечается достоверное увеличение доли грамотрицательных проблемных возбудителей, таких как *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, в этиологической структуре гнойных ран. За время мониторинга значительно увеличилась резистентность грамотрицательной флоры практически ко всем антибактериальным лекарственным средствам. Полученные результаты необходимо учитывать при проведении антибиотикотерапии у пациентов с гнойными ранами.

Ключевые слова: резистентность, гнойная рана, энтеробактерии, псевдомонады, клебсиелла, ацинетобактер.

Abstract.

Objectives. To study the changes in the resistance of gram-negative flora to antibacterial drugs in patients with purulent wounds.

Material and methods. On the basis of the bacteriological laboratory, in 2006-2007 and in 2019-2020, 92 and 99 patients with purulent wounds of various localizations, respectively, were examined by bacteriological methods. These patients underwent hospital treatment at the department of purulent surgery of Vitebsk Regional Clinical Hospital.

The microorganisms species belonging was determined automatically on the ATB Expression bioMerieux biochemistry analyzer using test-systems: ID 32 E – for enterobacteria, ID 32 GN – for gram-negative flora (France) and ID-ENT test-systems for enterobacteria (BelVitinipharm), that were developed by us.

The resistance of microorganisms was determined automatically on the ATB Expression bioMerieux biochemistry analyzer with the use of test-systems: ATB PSE – for pseudomonads, rapid ATB E – for enterobacteria (France) and the AB-PSEV, AB-ENTER, AB-GRAM test-systems, developed by us for pseudomonads, enterobacteria and gram-negative flora (BelVitinipharm).

Results. It has been found, that in the etiological structure of purulent wounds the proportion of *K.pneumoniae* increased by 12.25% ($p<0.05$), and that of *A.baumannii* increased by 14.69% ($p<0.05$). For the time of monitoring, the resistance of gram-negative flora to almost all of the antibacterial drugs has significantly increased. Only colistin and tigecycline retained high antimicrobial activity.

Conclusions. Over 13 years, significant changes have occurred in the etiological structure of gram-negative microorganisms isolated in the patients with purulent wounds. A reliable increase in the proportion of gram-negative problematic pathogens, such as *K.pneumoniae* and *A.baumannii*, has been noted. During the period of monitoring, the resistance of gram-negative flora to almost all of the antibacterial drugs has significantly increased. The results obtained should be taken into account, while employing antibiotic therapy in patients with purulent wounds.

Key words: resistance, purulent wound, enterobacteria, pseudomonads, klebsiella, acinetobacter.

Микробиота играет существенную роль в формировании воспалительных процессов и осложнений у пациентов хирургического профиля. Данные об этиологической роли представителей микромира значительно расширились за последние 20-30 лет. Гноеродные микроорганизмы не являются единственными, приводящими к развитию инфекционной патологии. Важную роль в развитии инфекционных заболеваний у человека играют простейшие, вирусы и грибы. Начинают лидировать новые представители микрофлоры и вирусы с высокопатогенными свойствами [1-5].

В 21 веке известно около 100000 видов бактерий. Общее количество микробных клеток планеты Земля приближается к 10^{25} . Человеческое тело не существует без микрофлоры. В нем обитает около 10^{15} бактерий [6]. При таком многообразии микробиоты растет ее роль в возникновении воспалительных процессов кожи и мягких тканей. Это приводит к увеличению смертности пациентов в лечебных учреждениях, более длительным срокам их лечения, увеличению расходов на здравоохранение, потерям для экономики государства. Самыми уязвимыми являются пациенты старше 70 лет, у которых на фоне бактериальной инфекции значительно усугубляется течение хронической патологии с частым развитием смертельных исходов [1, 2, 6].

Этиологическая структура микроорганизмов, вызывающих гнойно-воспалительные процессы, характеризуется большим разнообразием, наличием микробных ассоциаций. Стафилококк, коагулазоотрицательный стафилококк (КОС), эн-

терококк, кишечная палочка, синегнойная палочка и энтеробактер чаще всего встречаются на поверхности ран без учета облигатных анаэробов. У амбулаторных и госпитализированных пациентов могут лидировать представители семейства Enterobacteriaceae (60,8%). Среди них кишечная палочка встречается примерно в 30,6% случаев, клебсиелла – в 25,7% [7-9].

В 40-е годы прошлого века представители стрептококков высевались примерно в 50% случаев у пациентов с гнойными ранами, а стафилококки – примерно в 40% случаев. Палочка синезеленого гноя встречалась относительно редко. С появлением антибиотикорезистентности изменялся и этиологический состав микроорганизмов. Стали появляться микробные ассоциации. В начале 50-х годов доля стрептококков уменьшилась. На передний план вышел род *Staphylococcus* и начал составлять около 70% структуры патогенов. Доля грамотрицательной микрофлоры в это время снизилась до 25-30% [10].

В конце 70-х – начале 80-х годов основная роль в микробном сообществе хирургической инфекции принадлежала грамотрицательной микрофлоре. С конца 80-х годов представители грамположительной микрофлоры вновь начали выходить на первый план среди микроорганизмов-возбудителей хирургических инфекций в связи с широким применением цефалоспоринов 3 поколения, обладающих преимущественной активностью против грамотрицательной флоры [11].

Микробные инфекции человека настоящего времени, вызванные грампозитивной микрофлорой,

рой, продолжают быть в лидерах в стационарах и поликлиниках. Сегодня они вызываются стафилококками, стрептококками, энтерококками. Преобладают золотистый стафилококк, *S. pyogenes*. На их долю в микробном пейзаже может приходиться до 50% случаев [12].

Пациенты с сахарным диабетом имеют низкую устойчивость к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям, которые чрезвычайно серьезны и часто смертельны. В микробных ассоциациях, выделяемых из ран, присутствуют золотистый стафилококк (35%), КОС, энтеробактерии [2]. В процессе нахождения в стационаре происходит смена грампозитивной флоры на грамотрицательную, удельный вес которой может достигать 70% [2, 13].

Резистентность к антибактериальным лекарственным средствам весьма распространена. Резистентные изоляты бактерий распространяются в стационарах. Это часто приводит к внутригоспитальному инфицированию с развитием тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода. *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Paeruginosa* и *Acinetobacter spp.* в настоящее время характеризуются множественной резистентностью к антибактериальным лекарственным средствам, включая препараты из группы карбапенемов. Достаточно распространенным явлением стала панрезистентность [1, 14].

Микробиота лечебно-профилактических учреждений является сложной динамической экологической системой, формирующейся в результате взаимодействия с макроорганизмом, под влиянием селективного давления антибиотиков, антисептиков. Результатом этого процесса является приобретение микроорганизмами новых свойств, рост их патогенности и вирулентности, происходит появление резистентных к антимикробным препаратам экзотических. В разных стационарах микробиота характеризуется различными уровнями антибиотикостойчивости и, порой, существенными отличиями этиологической структуры и антибиотикорезистентности. Проблема антибиотикорезистентности актуальна и для Республики Беларусь. Увеличение использования фторхинолонов, карбапенемов, цефалоспоринов 3-4 поколений в клинической практике приводит к росту устойчивости к ним клинически значимых микроорганизмов [15].

Для рациональной антимикробной терапии важно изучить этиологическую структуру и резистентность микроорганизмов, вызывающих гнойно-воспалительные заболевания и их ослож-

нения. В связи с этим необходимо проводить мониторинг резистентности микрофлоры в различных отделениях и стационарах [1, 2, 4].

Материал и методы

На базе бактериологической лаборатории УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2006-2007 и в 2019-2020 годах обследованы 92 и 99 пациентов с гнойными ранами различных локализаций, соответственно. Пациенты проходили стационарное лечение в отделении гнойной хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница». У обследованных пациентов основными причинами образования гнойных ран мягких тканей являлись: острые гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (50,78%), травматические повреждения (27,75%), инфекции области хирургического вмешательства (21,47%). Площадь ран составила 68,24±5,47 см².

Раневое отделяемое забиралось тампоном из ваты во время хирургической обработки раны и с интервалом 7-10 дней, ориентируясь на динамику раневого процесса. Тампон для транспортировки в бактериологическую лабораторию помещался в стерильную пробирку. Для выделения энтеробактерий применялась среда Эндо, псевдомонад – среда ЦПХ.

Определение видовой принадлежности производилось в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе ATB Expression bioMerieux с использованием тест-систем: ID 32 E – для энтеробактерий, ID 32 GN – для грамотрицательных палочек (Франция) и разработанных нами тест-систем ИД-ЭНТ для энтеробактерий (БелВитунифарм).

Определение резистентности микроорганизмов производилось в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе ATB Expression bioMerieux с использованием тест-систем: ATB PSE – для псевдомонад, rapid ATB E – для энтеробактерий (Франция) и разработанных нами тест-систем АБ-ПСЕВ, АБ-ЭНТЕР, АБ-ГРАМ- для псевдомонад, энтеробактерий и грамотрицательной флоры (БелВитунифарм).

В качестве критерия чувствительности изолята к антибиотикам использовались рекомендации Европейского комитета по тестированию антимикробной резистентности (EUCAST, 2017).

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и

Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Тип распределения количественных признаков определяли на основе критерия Шапиро-Уилка. Результаты выражали в процентах как средний арифметический показатель \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий нормально распределенных данных в независимых выборках использовался t-тест Стьюдента. Для сравнения двух независимых групп по качественному признаку использовали двусторонний точный критерий Фишера (Fisher) или χ^2 Пирсона (Pearson). Уровень достоверности нулевой гипотезы (p) для принятия решения о значимости полученных результатов статистической обработки во всех тестах был принят равным 0,05. При значениях $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

В 2006-2007 годах на долю энтеробактерий в микробном пейзаже раневой инфекции приходилось 21,24%, *P.aeruginosa* – 13,27%, *A.baumannii* – 1,77%. Остальные 63,72% приходились на грамположительную микрофлору. Видовой состав наиболее часто встречающихся представителей энтеробактерий включал: *P.mirabilis* – 7,08%, *E.cloacae* – 5,31%, *E.coli* – 1,77%, *K.pneumoniae* – 1,77%.

В 2019-2020 годах на долю энтеробактерий в микробном пейзаже раневой инфекции приходилось 26,23%, *A.baumannii* – 16,46%, *P.aeruginosa* – 14,63%. Остальные 42,68% приходились на грамположительную микрофлору. Видовой состав наиболее часто встречающихся представителей энтеробактерий включал: *K.pneumoniae* – 14,02%, *P.mirabilis* – 6,71%, *E.coli* – 5,49%.

Из полученных данных видно, что за последние 13 лет отмечаются существенные изме-

нения в этиологической структуре грамотрицательных возбудителей у пациентов с гнойными ранами. На 12,25% ($p < 0,05$) увеличилась доля *K.pneumoniae*, на 14,69% ($p < 0,05$) – *A.baumannii*.

Динамика резистентности к антибиотикам энтеробактерий, выделенных из гнойных ран, представлена в таблице 1.

За время проведения мониторинга отмечается достоверное увеличение резистентности к цефотаксиму, офлоксацину. В качестве препаратов выбора для терапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей, вызванных энтеробактериями, необходимо рекомендовать антибактериальные лекарственные средства группы карбапенемов (имипенем, меропенем), а резерва – группы полимиксинов (колистин).

Динамика резистентности к антибиотикам *K.pneumoniae*, выделенной из гнойных ран, представлена в таблице 2.

По данным исследований 2019 года для *K.pneumoniae* минимальная подавляющая концентрация МПК₅₀ тигециклина составила 1,4 мкг/мл, МПК₉₀ – 1,2 мкг/мл.

За 13 лет *K.pneumoniae* приобрела практически панрезистентность, сохранив чувствительность только к колистину и тигециклину. Отмечается рост устойчивости к подавляющему числу исследуемых антибиотиков. В качестве препарата выбора для терапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *K.pneumoniae*, необходимо использовать полимиксины (колистин), а резерва с учетом экономической составляющей – глицилциклины (тигециклин).

Динамика резистентности к антибиотикам *P.aeruginosa*, выделенной из гнойных ран, представлена в таблице 3.

Синегнойная палочка в настоящее время характеризуется высоким уровнем резистентности, включая имипенем и меропенем. Из группы

Таблица 1 – Динамика резистентности к антибиотикам энтеробактерий, выделенных из гнойных ран

Антибиотик	2007 год, % - n	2020 год, % - n	p
амоксциллин+клавуланат	57,14 - 14	50 - 6	p=0,769
цефотаксим	15,38 - 13	85,71 - 7	p=0,003
цефепим	25 - 12	60 - 15	p=0,069
амикацин	14,29 - 14	13,33 - 15	p=0,941
имипенем	0 - 14	0 - 12	p=1,0
меропенем	0 - 14	0 - 15	p=1,0
офлоксацин	27,27 - 11	100 - 15	p<0,001
левофлоксацин	-	60 - 15	

Таблица 2 – Динамика резистентности к антибиотикам *K.pneumoniae*, выделенной из гнойных ран

Антибиотик	2007 год, % - n	2020 год, % - n	p
амоксциллин+клавуланат	36,36 - 11	90 - 10	p=0,012
цефтриаксон	36,36 - 11	100 - 10	p=0,003
цефепим	27,27 - 11	100 - 11	p<0,001
амикацин	18,18 - 11	72,73 - 11	p=0,011
имипенем	18,18 - 11	72,73 - 11	p=0,011
меропенем	9,09 - 11	72,73 - 11	p=0,003
офлоксацин	27,27 - 11	100 - 11	p<0,001
ципрофлоксацин	9,09 - 11	100 - 11	p<0,001
левофлоксацин	-	100 - 11	
колистин	-	0 - 5	
тигекцилин	-	8,33 - 12	

Таблица 3 – Динамика резистентности к антибиотикам *P. aeruginosa*, выделенной из гнойных ран

Антибиотик	2007 год, % - n	2020 год, % - n	p
цефтазидим	100 - 11	81,82 - 11	p=0,139
цефепим	14,29 - 14	90,91 - 11	p=0,017
пиперацillin+тазобактам	60 - 10	66,67 - 9	p=0,764
амикацин	50 - 10	81,82 - 11	p=0,123
имипенем	10 - 10	100 - 11	p<0,001
меропенем	9,1 - 11	100 - 11	p<0,001
дорипенем	-	45,45 - 11	
офлоксацин	80 - 20	100 - 18	p=0,045
ципрофлоксацин	50 - 10	87,5 - 8	p=0,094
левофлоксацин	-	90,91 - 11	
колистин	-	0 - 10	

карбапенемов наибольшей активностью в настоящее время обладает дорипенем. Отмечен рост устойчивости к цефепиму, офлоксацину. Высокую активность имеет колистин. При отсутствии чувствительности к карбапенемам в качестве препарата резерва необходимо рекомендовать его назначение.

Динамика резистентности к антибиотикам *A.baumannii*, выделенного из гнойных ран, представлена в таблице 4.

За время мониторинга ацинетобактер приобрел резистентность к амикацину, карбапенемам, фторированным хинолонам. В качестве препарата выбора при терапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей необходимо рекомендовать назначение пенициллинов или цефалоспоринов с сульбактамом, учитывая уникальность эффективности ингибитора бета-лактамаз против *A.baumannii* (ампициллин+сульбактам, цефоперазон+сульбактам), резерва – колистин.

На основании данных проведенного мо-

нитинга резистентности разработан протокол терапии инфекций, вызванных грамотрицательной флорой у пациентов с гнойными ранами (табл. 5).

Наше исследование подтвердило, что в отделениях, где лечатся пациенты с хирургической инфекцией, должна реализовываться система инфекционного контроля с проведением мониторинга этиологической структуры микроорганизмов. Его результаты должны стать основой для разработки действующих моделей рационального использования антимикробных лекарственных средств с целью ограничения роста бактериальной резистентности [1, 2, 4, 5].

Заключение

1. За 13 лет произошли существенные изменения в этиологической структуре грамотрицательных микроорганизмов у госпитализированных пациентов с гнойными ранами.

Таблица 4 – Динамика резистентности к антибиотикам *A.baumannii*, выделенного из гнойных ран

Антибиотик	2007 год, % - n	2020 год, % - n	p
ампициллин+сульбактам	-	0 - 13	
цефтазидим	100 - 10	85,71 - 14	p=0,212
пиперацillin+тазобактам	60 - 10	66,67 - 9	p=0,764
амикацин	33,33 - 12	85,71 - 14	p=0,007
имипенем	0 - 10	100 - 14	p<0,001
меропенем	0 - 10	85,71 - 14	p<0,001
дорипенем	-	80 - 10	
офлоксацин	80 - 10	100 - 14	p<0,001
ципрофлоксацин	25 - 12	83,33 - 12	p=0,013
левофлоксацин	-	92,86 - 14	
колистин	-	0 - 12	

Таблица 5 – Протокол терапии инфекций, вызванных грамотрицательной флорой у пациентов с гнойными ранами

Микроорганизм	Антибиотик выбора	Антибиотик резерва
энтеробактерии	карбапенемы	колистин
<i>K.pneumoniae</i>	колистин	тигексиклин
<i>P.aeruginosa</i>	карбапенемы (дорипенем)	колистин
<i>A.baumannii</i>	пенициллины или цефалоспорины с сульбактамом (ампициллин+сульбактам, цефоперазон+сульбактам)	колистин

Отмечается достоверное увеличение доли нозокомиальных проблемных возбудителей, таких как *K.pneumoniae* и *A.baumannii*.

2. За время мониторинга значительно увеличилась резистентность грамотрицательной флоры к цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам.

3. Полученные результаты необходимо учитывать при проведении антибиотикотерапии у пациентов с гнойными ранами.

Литература

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. Б. Р. Гельфанда. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва : МИА, 2017. – 408 с.
2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей : рос. нац. рекомендации / ред. совет: Б. Р. Гельфанд [и др.]. – 2-е перераб. и доп. изд. – Москва, 2015. – 109 с.
3. Ефименко, Н. А. Системная энзимотерапия в гнойной хирургии / Н. А. Ефименко, А. А. Новожилов, Г. Ю. Кнорринг // Стационарозамещающие технологии: амбулатор. хирургия. – 2005. – № 3. – С. 51–55.
4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике : Евраз. клин. рекомендации / под ред.: С. В. Яковлева [и др.]. – Москва : Пре100 Принт, 2016. – 144 с.
5. Surgical infections: a microbiological study / S. Saini [et al.] // Braz. J. Infect. Dis. – 2004 Apr. – Vol. 8, N 2. – P. 118–125.
6. Покровский, В. И. Человек и микроорганизмы. Здоровье и болезнь / В. И. Покровский // Вестн. РАМН. – 2000. – № 11. – С. 3–6.
7. Distribution and drug-resistance of 3 500 gram-negative bacteria in Guangzhou / Q. Z. Xiao [et al.] // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2005 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 132–138.
8. Resistance of bacteria and antibiotic prescription in Fann University Teaching Hospital, Dakar / A. I. Sow [et al.] // Dakar Med. – 2003. – Vol. 48, N 3. – P. 189–193.
9. Spectrum of microbes and antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit, Barbados / S. Hariharan [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2003 Aug. – Vol. 31, N 5. – P. 280–287.
10. Стручков, В. И. Хирургическая инфекция : рук. для врачей / В. И. Стручков, В. К. Гостищев, Ю. В. Стручков. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1991. – 560 с.
11. Белобородов, В. Б. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: современные особенности антибактериальной терапии / В. Б. Белобородов // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 7.2. – С. 7–12.
12. Staphylococcus aureus: A predominant cause of surgical site infections in a rural healthcare setup of Uttarakhand / S. Pal [et al.] // J. Family Med. Prim. Care. – 2019 Nov. – Vol. 8, N 11. – P.
13. Spectrum of antibiotic resistant bacteria and fungi isolated from chronically infected wounds in a rural district hospital in Ghana / R. Krumkamp [et al.] // PLoS ONE. – 2020 Aug. – Vol. 15, N 8. – e0237263.

14. Trend of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the remaining therapeutic options: a multicenter study in Tehran, Iran over a 3-year period / S. Jasemi [et al.] // Lett. Appl. Microbiol. – 2016 Dec. – Vol. 63, N 6. – P. 466–472.
15. Тапальский, Д. В. *Acinetobacter baumannii*: распространен-

ность, спектр и динамика антибиотикорезистентности, чувствительность к комбинациям антибиотиков / Д. В. Тапальский, Н. А. Бонда // Журн. ГрГМУ. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 286–291.

Поступила 06.07.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Gelfand BR, red. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. 4-e izd, dop i pererab. Moscow, RF: MIA; 2017. 408 p. (In Russ.)
2. Gelfand BR, Kubyshkin VA, Kozlov RS, Khachatryan NN, red. Surgical skin and soft tissue infections: ros nats rekomendatsii. 2-e pererab i dop izd. Moscow, RF; 2015. 109 p. (In Russ.)
3. Efimenko NA, Novozhilov AA, Knorrin GL. Systemic enzyme therapy in purulent surgery. *Statsionarozameshchaiushchie Tekhnologii Ambulator Khirurgii*. 2005;(3):51-5. (In Russ.)
4. Iakovlev SV, Sidorenko SV, Rafalskii VV, Spichak TV, red. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Evraz klin rekomendatsii. Moskva, RF: Pre100 Print, 2016; 144 p. (In Russ.)
5. Saini S, Gupta N, Lokveer A, Griwan MS. Surgical infections: a microbiological study. *Braz J Infect Dis*. 2004 Apr;8(2):118-25. doi: 10.1590/s1413-86702004000200001
6. Pokrovskii VI. Man and microorganisms. Health and disease. *Vestn RAMN*. 2000;(11):3-6. (In Russ.)
7. Xiao Q-Z, Su D-H, Jiang J-H, Zhong N-S. Distribution and drug-resistance of 3 500 gram-negative bacteria in Guangzhou. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005 Feb;25(2):132-8.
8. Sow AI, Boye A, Sall RK, Ndour CT, Soumare M, Seydi M, Samb A. Resistance of bacteria and antibiotic prescription in Fann University Teaching Hospital, Dakar. *Dakar Med*. 2003;48(3):189-93.
9. Hariharan S, Nanduri SB, Moseley HSL, Areti KY, Jonnalagadda R. Spectrum of microbes and antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit, Barbados. *Am J Infect Control*. 2003 Aug;31(5):280-7. doi: 10.1067/mic.2003.67
10. Struchkov VI, Gostishchev VK, Struchkov IuV. Surgical infection: ruk dlia vrachei. 2-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 1991. 560 p. (In Russ.)
11. Beloborodov VB. Complicated infections of the skin and soft tissues: modern features of antibiotic therapy. *Consilium Medicum*. 2017;19(7.2):7-12. (In Russ.)
12. Pal S, Sayana A, Joshi A, Juyal D. *Staphylococcus aureus*: A predominant cause of surgical site infections in a rural healthcare setup of Uttarakhand. *J Family Med Prim Care*. 2019 Nov;8(11):3600-3606. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_521_19
13. Krumkamp R, Oppong K, Hogan B, Strauss R, Frickmann H, Wiafe-Akenten C, et al. Spectrum of antibiotic resistant bacteria and fungi isolated from chronically infected wounds in a rural district hospital in Ghana. *PLoS One*. 2020 Aug;15(8):e0237263. doi: 10.1371/journal.pone.0237263
14. Jasemi S, Douraghi M, Adibhesami H, Zeraati H, Rahbar M, Boroumand MA, et al. Trend of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the remaining therapeutic options: a multicenter study in Tehran, Iran over a 3-year period. *Lett Appl Microbiol*. 2016 Dec;63(6):466-472. doi: 10.1111/lam.12669
15. Tapalskii DV, Bonda NA. *Acinetobacter baumannii*: prevalence, spectrum and dynamics of antibiotic resistance, sensitivity to antibiotic combinations. *Zhurn GrGMU*. 2018;16(3):286-91. (In Russ.)

Submitted 06.07.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-4724>;

Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>.

Information about authors:

Fedyanin S.D. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-4724>;

Okulich V.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>.

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: fedyanin-1977@mail.ru – Федянин Сергей Дмитриевич.

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: fedyanin-1977@mail.ru – Siarhei D. Fedyanin.

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЩАСТНЫЙ А.Т.¹, ЛУД Н.Г.¹, СОБОЛЬ В.Н.¹, КОЖАР В.Л.¹, ЕРМОЛЕНКО Н.В.²

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

²Витебский областной клинический онкологический диспансер, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 66-71.

THE ANALYSIS OF THE PATIENTS' SURVIVAL RATE IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT FOR CANCER OF THE HEAD OF THE PANCREAS

SHCHASTNIY A.T.¹, LUD N.G.¹, SOBOL V.N.¹, KOZHAR V.L.¹, ERMOLENKO N.V.²

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

²Vitebsk Regional Clinical Oncological Center, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(5):66-71.

Резюме.

Цель исследования – оценить непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения пациентов при раке головки поджелудочной железы.

Проведен анализ результатов комплексного лечения 82 пациентов, страдающих раком головки поджелудочной железы и оперированных в 2011-2015 гг. В ходе исследования установлено, что послеоперационная летальность после радикальных операций составила 7,32%, однолетняя выживаемость – 45,12%, 3-летняя – 24,39%, 5-летняя – 10,98%, медиана продолжительности жизни среди всех умерших пациентов – 19,9 мес. На день завершения исследования под наблюдением находятся 11 (13,4%) пациентов с продолжительностью жизни после операции от 47,2 мес. до 88,5 мес., 7 из них не имеют признаков прогрессирования опухолевого процесса. При оценке эффективности лечения было установлено, что адъювантная химиотерапия не отодвигает сроки наступления прогрессирования заболевания, но увеличивает среднюю продолжительность жизни пациентов до 29,9 мес. Сочетание системной медикаментозной и лучевой терапии в послеоперационном периоде оказывает более выраженный лечебный эффект и в 2 раза увеличивает среднюю продолжительность жизни в сравнении с пациентами, которым химиолучевая терапия вообще не проводилась.

Ключевые слова: рак головки поджелудочной железы, результаты лечения.

Abstract.

The aim of this study is to evaluate recent and remote results of the comprehensive treatment of patients with cancer of the head of the pancreas.

The analysis of the comprehensive treatment results of 82 patients suffering from cancer of the head of the pancreas and being operated on in 2011-2015 has been made. The study has found that postoperative mortality after radical operations made up 7.32%, the one-year survival rate was 45.12%, the three-year survival rate amounted to 24.39%, the five-year survival rate was 10.98%, the median life-span of all the deceased patients made up 19.9 months. On the day of the completion of the study 11 (13.4%) patients are followed-up whose life-span after operation is from 47.2 months to 88.5 months, 7 out of them have no signs of the progression of the tumor process. While evaluating the treatment efficacy it has been established that adjuvant chemotherapy doesn't put off the onset of the disease progression, but prolongs the mean length of patients' life up to 29.9 months. The combination of systemic medicamentous therapy and radiotherapy in the postoperative period produces a more pronounced curative effect and doubles the mean life-span compared to patients who didn't undergo chemo-radiotherapy at all.

Key words: cancer of the head of the pancreas, treatment results.

Рак поджелудочной железы (РПЖ), несмотря на современные достижения хирургии, разработку и внедрение новых подходов к лечебно-диагностической тактике, остается одним из самых смертоносных видов рака [1]. В последние десятилетия во всех индустриально развитых странах наблюдается тенденция к росту показателей заболеваемости и смертности. По прогнозам, базирующимся на демографических и ежегодных процентных изменениях показателей заболеваемости и смертности, к 2030 году РПЖ будет второй ведущей причиной смерти от онкопатологии в Соединенных Штатах Америки [2]. К моменту диагностики РПЖ у 40% пациентов уже имеется местно-распространенный процесс [3], у 30-38% – мультицентрический характер опухолевого процесса [4] и более чем у 80% пациентов – нерезектабельная форма рака данной локализации [5].

В Республике Беларусь в течение последних лет также наблюдается увеличение ежегодно регистрируемых случаев заболевания злокачественными опухолями поджелудочной железы. За период 2005-2018 годы число заболевших РПЖ увеличилось с 820 до 1218 в год, грубый интенсивный показатель заболеваемости и смертности для всего населения республики – с 8,5 до 12,8 и с 7,6 до 10,8 на 100 000 населения соответственно [6, 7]. Соотношение смертности и заболеваемости остается примерно на одном и том же уровне – 0,9 в 2005 и 0,84 в 2018 гг. Темп прироста заболеваемости за 2009-2018 гг. составил 35,7% [7]. Доля своевременного установления диагнозов (I-II стадии) за 2014-2018 гг. не превышает 50% случаев, почти у трети рак выявляется при наличии отдаленных метастазов, а из числа пациентов 2 клинической группы, заболевших в этот период времени, лишь 13,4% закончили лечение по радикальной программе [7].

Наиболее эффективным методом лечения при РПЖ является хирургическое вмешательство. Вместе с тем, отдаленные результаты хирургического лечения остаются на низком уровне: медиана продолжительности жизни радикально оперированных пациентов составляет 8-18 мес., а 5-летняя выживаемость – всего 1-5%. [8, 9]. Крайне неудовлетворительные результаты хирургического лечения РПЖ позволили некоторым авторам предположить, что любая радикальная операция, предпринятая по поводу рака головки поджелудочной железы (РГПЖ), носит циторедуктивный характер [1].

Такие особенности РПЖ, как длительное

скрытое течение, тенденция к мультицентрическому росту в пределах железы, склонность к раннему метастазированию, ограниченные возможности морфологической верификации диагноза, низкая чувствительность к лучевой и лекарственной терапии, неудовлетворительные результаты лечения свидетельствуют о необходимости совершенствования методов диагностики заболевания на более ранних стадиях развития и использования наиболее эффективной лечебной тактики.

Цель исследования – оценить непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения пациентов при раке головки поджелудочной железы.

Материал и методы

Ретроспективному анализу (промежуточные данные которого были опубликованы ранее [10, 11] по материалам Витебского областного отделения Белорусского канцер-регистра), подвергнуты результаты радикального лечения РГПЖ у 82 пациентов, оперированных в 2011-2015 гг. Мужчин было 57(69,5%), женщин – 25 (30,5%) в возрасте от 34 до 78 лет.

В соответствии с классификацией международного противоракового союза по системе TNM (7-я редакция, 2009 г.) T1N0M0 стадия была у 3, T1N1M0 – у 1, T2N0M0 – у 11, T2 N1M0 – у 3, T3N0M0 – у 27, T3N1M0 – у 29, T4N0M0 – у 1 и T4N1M0 – у 7 пациентов, т.е. I стадия имела у 14, II-я – у 60 и III-я – у 8. При морфологической верификации у 73 выявлена аденокарцинома без дополнительного уточнения, у – 4 светлоклеточная карцинома, у 3 – нейроэндокринная карцинома и у 2 – цистаденокарцинома. Опухоли высокой степени дифференцировки наблюдались у 10, средней – у 44, низкой – у 19, недифференцированные карциномы – у 4 и у 5 пациентов степень дифференцировки не была констатирована.

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) была произведена у 73, в том числе комбинированная – у 2, пилоросохраняющая – у 4 и лапароскопическая – у одного пациента. Панкреатэктомия выполнена у 9, из них комбинированная панкреатэктомия – у 2 пациентов. В 5 случаях для устранения желчной гипертензии предварительно выполнялись чрескожная чреспеченочная холангиостомия под УЗ-контролем (1), холецистоэнтероанастомоз (3), гепатикохоледохоеюноанастомоз (1).

При оценке раково-специфической выживаемости расчеты производились от даты операции до факта смерти от причины, связанной с РГПЖ. Датой завершения исследования считали декабрь 2019 года. Статистический анализ данных выполняли с использованием программного комплекса Statistica (v.10.0).

Результаты и обсуждение

Согласно данным канцер-регистра за 2011-2015 годы в Витебской области зарегистрировано 400 вновь выявленных случаев РГПЖ, из них только 82 (20,5%) пациента были радикально оперированы, что согласуется с данными Е.М.Аксель и соавт. [5], в которых указывается, что на момент верификации диагноза у 80–85 % больных невозможно выполнить радикальное вмешательство в связи с местным или отдаленным распространением опухолевого процесса.

На конец декабря 2019 года из 82 пациентов, перенесших радикальные оперативные вмешательства на поджелудочной железе, умер 71 (86,59%), в том числе в сроки до 30 дней после операции – 6 (7,32%), в течение 2-6 месяцев – 16 (19,51%), 7-12 месяцев – 23 (28,05%), от 1 до 2 лет – 7 (8,54%), от 2 до 3 лет – 10 (12,20%), от 3 до 5 лет – 5 (6,09%) и прожили более 5 лет – 4 (4,88%) пациента.

Таким образом, послеоперационная (в первые 30 дней после операции) летальность после радикальных операций составила 7,32%, в течение первого года после операции умерли 45 (54,88%), прожили более одного года 37 (45,12%) человек.

Из 13 пациентов, оперированных в 2011 году, умерли все 13 (100%), из 20 в 2012 году – 18 (90,0%), из 14 в 2013 году – 12 (85,7%), из 14 в 2014 году – 13 (92,86%) и из 21 в 2015 году умерли 15 (71,4%) пациентов. Медиана продолжительности жизни после операции среди всех умерших пациентов составила 336 дней (при I-ой стадии – 361, при II-ой – 307 и при III-ей стадии – 238 дней), с регионарными метастазами при II-ой и III-ей стадиях заболевания – 245 дней, т.е. результаты хирургического лечения РГПЖ зависят во многом от распространенности злокачественного процесса.

На день завершения исследования под наблюдением находятся 11 (13,4%) пациентов с продолжительностью жизни после операции от 1415 (47,2 мес.) до 2655 (88,5 мес.) дней, из них у

3 из них была I и у 8 – II стадия, с III-ей стадией заболевания живых нет. При наличии метастазов в регионарных лимфоузлах (N1) из 40 пациентов живы 3 (7,5%). Без признаков прогрессирования в 3-й клинической группе наблюдаются 7 (63,63%), во 2-ой – 1 (9,09%) и в 4-ой – 3 (27,27%) пациента. Из 11 пациентов, находящихся под наблюдением, 6 прожили более 3-х лет и 5 пережили пятилетний рубеж.

На момент завершения исследования медиана продолжительности жизни среди всех 82 радикально оперированных пациентов составила 19,9 мес, одногодичная выживаемость – 45,12%, 3-летняя – 24,39%, 5-летняя – 10,98%. Примерно такие же данные приведены Hartwig W. et al. [12], согласно которым 5-летняя выживаемость равнялась 11,4%, а медиана продолжительности жизни – 16,1 мес. В работе Климова А.Е. и соавт. [13] сообщается, что после выполнения гатропанкреатоудоденальной резекции при раке головки поджелудочной железы 1 год прожили 70%, а более 5 лет только 1 пациент с продолжительностью жизни 61,5 мес. при стадии опухолевого процесса IV. Большинство исследований свидетельствуют о 5-летней выживаемости после радикальных операций при РГПЖ в пределах 5-10%, однако есть работы, в которых приводятся более высокие показатели отдаленной выживаемости, превышающие 20% [14, 15].

Химиотерапевтическое лечение в послеоперационном периоде было проведено у 40 из 82 пациентов, в том числе у 29 – в виде адъювантной терапии и у 11 – при прогрессировании заболевания. В 14 случаях после адъювантного лечения в связи с рецидивом опухоли или ее метастазами химиотерапия была возобновлена и у 8 сочеталась с дистанционной лучевой терапией. Адъювантное и системное лечение при прогрессировании процесса проводилось в виде монотерапии 5-фторурацилом или гемцитабином и полихимиотерапии по схемам GEMCAR или FOLFIRINOX.

При анализе результатов химиотерапевтического лечения было установлено, что адъювантная химиотерапия не отодвигает сроки наступления прогрессирования заболевания, но увеличивает среднюю продолжительность жизни пациентов до 29,9 мес., тогда как среди пациентов, не получавших данное лечение, этот показатель равнялся 20,5 мес. В случае рецидива опухоли или появления метастазов средняя продолжительность жизни при проведении химиоте-

рапии была на 6,5 мес больше, чем у пациентов, которым системное лечение после операции не проводилось. Следует отметить, что сочетание адъювантной химиотерапии с системной и лучевой терапией при прогрессировании заболевания позволило в два раза увеличить показатель средней продолжительности жизни (41,1 мес. против 20,5 мес.) в сравнении с пациентами, которым химиолучевая терапия вообще не проводилась.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что адъювантная химиотерапия, а также системное лечение и его сочетание с лучевым при прогрессировании опухолевого заболевания способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов после операции. О повышении выживаемости при адъювантной терапии свидетельствуют и исследования Ross A. Abrams [16], согласно которым общая 5-летняя выживаемость при РГПЖ наблюдалась у 11% пациентов, которые получили послеоперационную химиолучевую терапию, и у 7% пациентов, которым адъювантная терапия не проводилась. Согласно результатам большинства исследований сочетание лучевой и системной терапии 5-фторурацилом превосходит по эффективности каждый из этих методов, взятых в отдельности [17, 18]. Результаты наших исследований и данные литературы подтверждают мнение М.Ю. Кабанова и соавт. [19] о том, что проблему лечения резектабельного РПЖ следует решать сочетанием расширенных операций с лучевым и химиотерапевтическим лечением.

Таким образом, полученные нами результаты исследования согласуются с данными современных научных публикаций о неудовлетворительных результатах лечения пациентов, страдающих РГПЖ, и указывают на необходимость поиска методов диагностики заболевания на ранних стадиях развития и комплексного подхода к его лечению.

Заключение

1. Радикальные хирургические вмешательства при раке головки поджелудочной железы сопровождаются высокими показателями послеоперационной летальности (7,32%) и смертности в течение первого года после операции (54,88%).

2. Медиана продолжительности жизни после комплексного лечения рака головки поджелудочной железы составила 19,9 мес, однолетняя выживаемость – 45,12%, 3-летняя – 24,39%, 5-летняя – 10,98%.

3. Адъювантная химиотерапия не отодвигает сроки наступления прогрессирования заболевания, но увеличивает среднюю продолжительность жизни оперированных пациентов до 29,9 мес.

4. Сочетание системной медикаментозной и лучевой терапии в послеоперационном периоде оказывает более выраженный лечебный эффект и в 2 раза увеличивает среднюю продолжительность жизни в сравнении с пациентами, которым химиолучевая терапия не проводилась.

Литература

1. Шмак, А. И. Результаты комплексного лечения резектабельного рака головки поджелудочной железы / А. И. Шмак, М. Ю. Ревтович, И. А. Якубович // Онкол. журн. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 60–65.
2. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2016 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // CA Cancer. J. Clin. – 2016 Jan-Feb. – Vol. 66, N 1. – P. 7–30.
3. Haller, D. G. Future directions in the treatment of pancreatic cancer / D. G. Haller // Semin. Oncol. – 2002 Dec. – Vol. 29, N 6, suppl. 20. – P. 31–39.
4. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Mayo Clinic experience / J. A. van Heerden [et al.] // Amer. J. Surg. – 1981 Sep. – Vol. 142, N 3. – P. 308–311.
5. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году // Давыдов, М. И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. – Москва : РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2002. – С. 85–106.
6. Алгоритмы диагностики и лечения больных со злокачественными новообразованиями / под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск, 2012. – Вып. 2. – 512 с.
7. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009–2018 гг. / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : Нац. б-ка Беларуси, 2019. – 420 с.
8. Патютко, Ю. И. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2006. – Т. 17, № 2, прил. 1. – С. 36–37.
9. Путов, Н. В. Рак поджелудочной железы / Н. В. Путов, Н. Н. Артемьева, Н. Ю. Коханенко. – Санкт-Петербург : Питер, 2005. – 416 с.
10. Выживаемость пациентов после хирургического лечения рака головки поджелудочной железы / А. Т. Щастный [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации [Электронный ресурс] : материалы 73-й науч. сес. ВГМУ (29–30 янв. 2018 г.) : в 2 ч. / ред. А. Т. Щастный. – Витебск : ВГМУ, 2018. – Ч. 1. – С. 70–73. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – Загл. с этикетки диска.
11. Ретроспективный анализ результатов комплексного лечения при раке головки поджелудочной железы / А. Т. Щастный [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации [Электронный ресурс] : материалы 74-й науч. сес. ВГМУ (23–24 янв. 2019 г.) / ред. А. Т. Щастный. – Витебск : ВГМУ, 2019. – С. 56–58. – 1 электрон. опт.

диск (CD-ROM). – Загл. с этикетки диска.

12. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas / N. A. van der Gaag [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010 Jan. – Vol. 362, N 2. – P. 129–137.
13. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком органов билиопанкреатодуоденальной области / А. Е. Климов [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 5. – С. 37–41.
14. Результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы / И. В. Михайлов [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 1. – С. 46–51.
15. The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience / H. Seppänen [et al.] // Scand. J. Surg. – 2017 Mar. – Vol. 106, N 1. – P. 54–61.
16. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice / Y. Fang [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012 Sep. – Vol. 9, N 9. – CD005444.
17. National patterns of care for pancreatic cancer. Results of a survey by the Commission on Cancer / R. H. Janes [et al.] // Ann. Surg. – 1996 Mar. – Vol. 223, N 3. – P. 261–272.
18. Стенина, М. Б. Системная противоопухолевая терапия при раке органов билиопанкреатодуоденальной зоны / М. Б. Стенина // Практик. онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 154–162.
19. Рак поджелудочной железы – современные взгляды на проблему / М. Ю. Кабанов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 106–110.

Поступила 02.07.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Shmak AI, Revtovich Mlu, Iakubovich IA. Results of complex treatment of resectable pancreatic head cancer. Onkol Zhurn. 2014;8(3):60-5. (In Russ.)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332
3. Haller DG. Future directions in the treatment of pancreatic cancer. Semin Oncol. 2002 Dec;29(6 Suppl 20):31-9. doi: 10.1053/sonc.2002.37381
4. van Heerden JA, ReMine WH, Weiland LH, McIlrath DC, Ilstrup DM. Total pancreatectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Mayo Clinic experience. Amer. J. Surg. 1981 Sep;142(3):308-11. doi: 10.1016/0002-9610(81)90336-6
5. Statistics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in 2000. V: Davydov MI, Aksel EM. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii i stranakh SNG v 2000 g. Moscow, RF: RONTs im HH Blokhina RAMN; 2002. P. 85-106. (In Russ.)
6. Sukonko OG, Krasnyi SA, red. Algorithms for the diagnosis and treatment of patients with malignant neoplasms. Minsk, RB; 2012. Vyp 2. 512 p. (In Russ.)
7. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA, Ipatii TB; Sukonko OG, red. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data from the Belarusian Cancer Register for 2009-2018. Minsk, RB: Nats b-ka Belarusi; 2019. 420 p. (In Russ.)
8. Patiutko Iul, Sagaidak IV. Diagnosis and treatment of pancreatic cancer. Vestn RONTs NN Blokhina RAMN. 2006;17(2 pril 1):36-7. (In Russ.)
9. Putov NV, Artemeva NN, Kokhanenko NIu. Pancreas cancer. Saint Petersburg, RF: Piter; 2005. 416 p. (In Russ.)
10. Shchastnyi AT, Sobol VN, Lud NG, Kozhar VL. Survival of patients after surgical treatment of pancreatic head cancer. V: Shchastnyi AT, red. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii [Elektronnyi resurs]: materialy 73-i nauch ses VGMU (29-30 ianv 2018 g.): v 2 ch. Vitebsk, RB: VGMU; 2018. Ch 1. R. 70-3. 1 elektron opt disk (CD-ROM). Zagl s etiketki diska. (In Russ.)
11. Shchastnyi AT, Sobol VN, Lud NG, Kozhar VL. A retrospective analysis of the results of complex treatment for cancer of the head of the pancreas. V: Shchastnyi AT, red. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii [Elektronnyi resurs]: materialy 74-i nauch ses VGMU (23-24 ianv 2019 g.). Vitebsk, RB: VGMU; 2019. R. 56-8. 1 elektron opt disk (CD-ROM). Zagl s etiketki diska. (In Russ.)
12. van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJGM, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med. 2010 Jan;362(2):129-37. doi: 10.1056/NEJMoa0903230
13. Klimov AE, Gaboian AS, Lebedev NV, Barkhudarov AA, Persov Mlu. Long-term results of surgical treatment of patients with cancer of the organs of the biliopancreatoduodenal region. 2014;(5):37-41. (In Russ.)
14. Mikhailov IV, Bondarenko VM, Kudriashov VA, Prigozhiaia TI, Podgornyi NN, Shimanovskii GM, i dr. Results of surgical treatment of pancreatic cancer. Problemy Zdorov'ia Ekologii. 2014;(1):46-51. (In Russ.)
15. Seppänen H, Juuti A, Mustonen H, Haapamäki C, Nordling S, Carpelan-Holmström M, et al. The Results of Pancreatic Resections and Long-Term Survival for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Single-Institution Experience. Scand J Surg. 2017 Mar;106(1):54-61. doi: 10.1177/1457496916645963
16. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, Davidson BR, Lin H, Xie X, et al. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep;9(9):CD005444. doi: 10.1002/14651858.CD005444.pub3
17. Janes RH, Niederhuber JE, Chmiel JS, Winchester DP, Ocwieja KC, Karnell JH, et al. National patterns of care for pancreatic cancer. Results of a survey by the Commission on Cancer. Ann Surg. 1996 Mar;223(3):261-72. doi: 10.1097/0000658-199603000-00006
18. Стенина МБ. Системная противоопухолевая терапия при раке органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Практик Онкология Stenina MB. Systemic antitumor therapy for cancer of the organs of the biliopancreatoduodenal zone. Prakt Onkologiya. 2004;5(2):154-62.
19. Kabanov Mlu, Solovlev IA, Sementcov KV, Ambartcumian SV, Iakovleva DM. Pancreatic cancer - modern views on the problem. Annaly Khirurg Gepatologii. 2012;17(4):106-10. (In Russ.)

Submitted 02.07.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор кафедры хирургии ФПК и ПК, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета;

Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Соболь В.Н. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кожар В.Л. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Ермоленко Н.В. – врач-онколог, заведующая организационно-методическим отделом, Витебский областной клинический онкологический диспансер.

Information about authors:

Shchastniy A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, rector, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Lud N.G. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Oncology with the courses of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Sobol V.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Oncology with the courses of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kozhar V.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Oncology with the courses of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Ermolenko N.V. – oncologist, head of the organizational and methodological department, Vitebsk Regional Clinical Oncological Center.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК. E-mail: nikolaylud@gmail.com – Луд Николай Григорьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Oncology with the courses of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: nikolaylud@gmail.com – Nikolay G. Lud.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

БОЛОБОШКО К.Б., ХОДЬКОВ Е.К.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 72-79.

THE POSSIBILITIES OF USING THE METHOD OF PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF TOTAL KNEE REPLACEMENT

BALABOSHKA K.B., KHADZKOU Y.K.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(5):72-79.

Резюме.

Цель – определить эффективность предложенного комплексного подхода к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава при первичном эндопротезировании (ТЭКС), ревизионном эндопротезировании, одномоментном двухстороннем эндопротезировании, а также при наличии анемии у пациентов в предоперационном периоде.

Материал и методы. В проспективное исследование включено 283 пациента с остеоартритом коленного сустава (КС) 3 стадии (9 пациентов с анемией легкой степени на предоперационном этапе), которым выполнено ТЭКС по первичным показаниям, и 5 пациентов, которым выполнено ревизионное протезирование по поводу асептической нестабильности компонентов эндопротеза. Также в исследование включена пациентка с двухсторонним поражением коленных суставов, которой было выполнено одномоментное ТЭКС с обеих сторон. В лечении всех пациентов применен «Метод периоперационного обеспечения эндопротезирования коленного сустава». В ходе исследования оценивали показатели красной крови до и после операции, степень выраженности болевого синдрома по numeric rating scale for pain (NRS), функциональный результат по Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC).

Результаты. Внедрение мультимодального подхода к снижению кровопотери и интенсивности болевого синдрома позволило исключить необходимость переливания донорской крови во всех случаях, значительно снизить уровень болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, снизить экономические затраты на лечение пациентов с остеоартритом КС.

Заключение. Комплексный подход к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава позволяет эффективно снизить периоперационную кровопотерю и интенсивность болевого синдрома при первичном эндопротезировании коленного сустава, а также создаёт благоприятные условия для выполнения ревизионного вмешательства, одномоментного двухстороннего эндопротезирования и при выполнении операции пациентам с анемией легкой степени в предоперационном периоде.

Ключевые слова: протезирование коленного сустава, кровопотеря, анальгезия, периоперационное обеспечение, реабилитация.

Abstract.

Objectives. To determine the effectiveness of the proposed integrated approach to perioperative management of primary total knee replacement (TKA), revision surgery and one-stage bilateral surgery, as well as in the presence of anemia in patients at the preoperative period.

Material and methods. The prospective study included 283 patients with stage 3 osteoarthritis of the knee joint (9 patients with anemia at the preoperative stage) who underwent TKA according to primary indications and 5 patients who underwent revision surgery for aseptic instability of endoprosthesis components. A female patient with bilateral osteoarthritis of the

knee joints in whom TKA was performed simultaneously on both sides was also included in the study. In the treatment of all patients, the «method of perioperative management of knee replacement» was used. In the course of this study blood count before and after surgical intervention, the severity of pain syndrome according to the numeric rating scale for pain (NRS), and the functional result according to the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) were evaluated.

Results. The introduction of a multimodal approach to reducing blood loss and pain intensity made it possible to eliminate the need for donated blood transfusion in all cases, to significantly reduce the level of pain syndrome in the early postoperative period, and to cut down the economic costs of treating patients with osteoarthritis of the knee joint.

Conclusions. An integrated approach to the perioperative management of knee replacement enables the effective reduction of perioperative blood loss and the intensity of pain during primary total knee replacement, and also creates favourable conditions for performing revision and simultaneous bilateral surgery, and when performing surgery in patients with anemia at the preoperative period.

Key words: knee replacement, blood loss, analgesia, perioperative management, rehabilitation.

Остеоартрит коленного сустава (КС) является одной из наиболее распространённых патологий крупных суставов. Развитие заболевания приводит к нарушению опоры и функции нижней конечности, развитию выраженного болевого синдрома, что значительно снижает физическую активность и негативно влияет на психоэмоциональное состояние пациента [1]. В случае прогрессирования данной патологии, неэффективности консервативных методов терапии, одним из вариантов лечения является тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС). К сожалению, не во всех случаях данная операция имеет успех. Так, по данным различных источников, удовлетворённость пациентов результатами ТЭКС составляет от 75% до 92% [2]. Свести к минимуму вероятность возможных осложнений – основная задача индивидуального подхода к предоперационному планированию и всестороннему информированию пациента. Наряду с детальным анализом истории заболевания и его клинико-рентгенологической картины, следует понимать ожидания пациента от хирургического вмешательства с учетом возможных рисков [3].

Одним из ключевых моментов успеха ТЭКС является возможность ранней активной реабилитации пациента, что позволяет существенно улучшить функциональный результат [4]. В то же время, возможность проведения комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление физической активности пациента, может существенно ограничиваться последствиями операционной кровопотери и выраженностью болевого синдрома. При выполнении ТЭКС, особенно в случае наличия выраженных дегенеративных изменений коленного сустава,

кровопотеря может быть существенной и требующей компенсации за счёт переливания компонентов донорской крови в 19,4-24,75% случаев [5, 6]. Общеизвестно, что гемотрансфузия часто связана с риском развития тяжелых осложнений, ограничивает возможности реабилитации и снижает экономическую эффективность лечения [7]. Вероятность гемотрансфузии существенно возрастает у пациентов с предоперационной анемией, а так же в случаях предстоящего ревизионного вмешательства.

Выраженный болевой синдром после ТЭКС – одна из актуальных проблем, требующих индивидуального подхода и комплексного решения. По данным различных исследований, в раннем послеоперационном периоде до 60% пациентов испытывают сильные боли, а 30% – отмечают болевой синдром средней степени интенсивности. Более того, боль препятствует ранней активной реабилитации пациента, что негативно сказывается на функциональном результате, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и продлевает стационарный период лечения [8].

Во многих случаях дегенеративно-дистрофический процесс поражает оба коленных сустава, что объясняет возрастающий интерес к одномоментному выполнению тотального протезирования с обеих сторон. Такой подход позволяет добиться хорошего функционального результата и имеет существенные преимущества, так как: не требует проведения повторной госпитализации пациента с целью выполнения операции с контрлатеральной стороны, исключает повторное анестезиологическое пособие, антибиотикопрофилактику, существенно сокращает сроки от начала лечения до достижения его результата –

восстановления или существенного улучшения функции опорно-двигательной системы. Контраргументом такому подходу может быть увеличивающийся риск осложнений, что требует тщательного анализа и оценки всех факторов «за» и «против», корректировки имеющихся и разработки новых протоколов периоперационного обеспечения ТЭКС [9].

Таким образом, разработка и внедрение комплексного подхода к периоперационному обеспечению ТЭКС, основными аспектами которого являются технологии, направленные на снижение объёма периоперационной кровопотери и мультимодальный подход к обезболиванию, помогут повысить эффективность лечения пациентов с дегенеративно-дистрофической патологией КС как в стандартных ситуациях, так и при наличии у пациента сопутствующей патологии (предоперационной анемии), в случаях планируемого ревизионного вмешательства, а также одномоментного двухстороннего ТЭКС.

Цель исследования – определить эффективность предложенного комплексного подхода к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава при первичном эндопротезировании, ревизионном эндопротезировании, одномоментном двухстороннем эндопротезировании, а также при наличии анемии у пациентов в предоперационном периоде.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 283 пациента с остеоартритом КС 3 стадии (9 пациентов с анемией легкой степени на предоперационном этапе), которым выполнено ТЭКС по первичным показаниям, и 5 пациентов, которым выполнено ревизионное протезирование по поводу асептической нестабильности компонентов эндопротеза. Также в исследование включена пациентка с двухсторонним поражением коленных суставов, которой было выполнено одномоментное ТЭКС с обеих сторон. В лечении всех пациентов применен разработанный нами и внедрённый в практическое здравоохранение «Метод периоперационного обеспечения эндопротезирования коленного сустава» (инструкция по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 062-0519 от 17.05.2019).

В качестве анестезиологического пособия использовалась монолатеральная спиналь-

ная анестезия со средним объемом инфузионной терапии 1500 мл. Упреждающая аналгезия заключалась в назначении парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств в предоперационном периоде.

С целью уменьшения объема периоперационной кровопотери применяли ингибитор фибринолиза – 5% раствор аминокaproновой кислоты. Внутривенное введение указанного препарата выполняли дважды: непосредственно после регионарной анестезии, до наложения жгута, и после постановки компонентов эндопротеза, перед снятием пневматического турникета – ½ разовой фармакологической дозы (суммарная доза 100 мг/кг массы тела пациента). Дополнительно перед ушиванием операционной раны проводили локальную аппликацию области хирургического вмешательства раствором аминокaproновой кислоты.

С целью снижения интенсивности болевого синдрома выполняли локальную инфильтрационную аналгезию с учётом топографии основных нервных стволов. Метод заключается в том, что на первом этапе перед постановкой компонентов эндопротеза проводят околосуставную инфильтрацию задних отделов коленного сустава (40 мл 0,2% раствора ропивакаина). После постановки компонентов эндопротеза выполняют инфильтрацию области расположения подкожного нерва. Коленному суставу придаётся положение полного разгибания. Ориентиром является медиальный надмыщелок бедренной кости (точка прикрепления дистального сухожилия большой приводящей мышцы). Направление инъекции кзади от сухожилия большой приводящей мышцы. Перед введением проводится аспирационная проба с целью исключения внутрисосудистого введения. Анестетик вводится равномерно на глубину 3,1; 2,3 см (мужчины, женщины), смещаясь проксимально (40 мл 0,2% раствора ропивакаина). На третьем этапе инфильтрацию выполняют медиально паракапсулярно на уровне нижнего полюса надколенника (зона расположения поднадколенниковой ветви подкожного нерва), введение проводится равномерно, смещаясь дистально (20 мл 0,2% раствора ропивакаина) [10, 11].

В ходе исследования оценивали показатели красной крови до и после операции, степень выраженности болевого синдрома по numeric rating scale for pain (NRS), функциональный результат по Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC).

Результаты

Как показало наше исследование, использование аминокaproновой кислоты по комбинированной схеме является эффективным и безопасным методом снижения суммарной кровопотери при ТЭКС. Ни в одном из случаев не потребовалось переливание компонентов донорской крови. Средние показатели крови пациентов в динамике до операции, на 1-е и 5-е сутки после оперативного вмешательства, представлены в таблице 1.

Предложенный и внедренный нами в повседневную практику метод локальной инфильтрационной анальгезии с учётом топографии основных нервных стволов является доступным и легко выполнимым способом снижения интенсивности болевого синдрома. Используемые в течение операции манипуляции не требуют значительных временных затрат и специального оборудования, в отличие от широко применяемых на сегодняшний день методов блокады периферических нервов. Средний уровень болевого синдрома в предоперационном периоде составил 7 единиц, в послеоперационном периоде – представлен в таблице 2.

Для оценки функционального результата нами использовалась наиболее часто применяемая шкала WOMAC. Средний показатель на предоперационном этапе составил 71 (69; 74), что соответ-

ствует значительному нарушению опоры и функции нижней конечности и выраженному болевому синдрому. Оценку результатов операции проводили через 3 месяца, средний показатель составил 33 (29; 36), что соответствует хорошему функциональному результату и снижению интенсивности болевого синдрома в большинстве случаев.

Анемия в предоперационном периоде

Предоперационная и послеоперационная анемия широко распространена у пациентов хирургического профиля. Наличие у пациента анемии при поступлении в стационар для планового ТЭКС значительно повышает риск переливания компонентов донорской крови в послеоперационном периоде, а также связано с замедленной реабилитацией и развитием различных осложнений.

В нашем исследовании мы выделили группу пациентов ($n=9$) с концентрацией гемоглобина менее 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин на момент поступления. Пациентам выполнено ТЭКС с использованием комплексного подхода к периоперационному обеспечению с последующим назначением препаратов железа согласно протоколам МЗ РБ (табл. 3).

Учитывая гемодинамические показатели, сопутствующую патологию, ни в одном из случаев не потребовалось переливания компонентов донорской крови.

Таблица 1 – Характеристика показателей концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокритного объема эритроцитов ($M \pm SD$)

Показатель	Значение показателя, $n=274$
Концентрация гемоглобина до операции (г/л)	141 ± 13
Концентрация гемоглобина на 1 сутки с момента операции (г/л)	119 ± 14
Концентрация гемоглобина на 5 сутки с момента операции (г/л)	117 ± 16
Количество эритроцитов до операции ($\cdot 10^{12}/л$)	$4,7 \pm 0,4$
Количество эритроцитов на 1 сутки с момента операции ($\cdot 10^{12}/л$)	$4,1 \pm 0,4$
Количество эритроцитов на 5 сутки с момента операции ($\cdot 10^{12}/л$)	$3,8 \pm 0,4$
Гематокритный объем эритроцитов до операции (%)	$42 \pm 4,1$
Гематокритный объем эритроцитов на 1 сутки с момента операции (%)	$35 \pm 4,4$
Гематокритный объем эритроцитов на 5 сутки с момента операции (%)	$34 \pm 5,2$

Таблица 2 – Среднее значение уровня интенсивности болевого синдрома по numeric rating scale for pain Me (LQ;UQ))

Временной интервал после операции	4 часа	8 часов	24 часа	2-е сутки	3-и сутки
Уровень болевого синдрома в покое	2 (1; 2)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)
Уровень болевого синдрома при движениях в КС	2 (2; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 4)	4 (3; 4)	3 (3; 4)

Таблица 3 – Характеристика показателей концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокритного объема эритроцитов у пациентов с анемией перед оперативным вмешательством (M±SD)

Показатель	Значение показателя, n=9
Концентрация гемоглобина до операции (г/л)	116±5
Концентрация гемоглобина на 1 сутки с момента операции (г/л)	107±10
Концентрация гемоглобина на 5 сутки с момента операции (г/л)	98±11
Количество эритроцитов до операции (*10 ¹² /л)	4,3±0,4
Количество эритроцитов на 1 сутки с момента операции (*10 ¹² /л)	3,9±0,5
Количество эритроцитов на 5 сутки с момента операции (*10 ¹² /л)	3,5±0,4
Гематокритный объем эритроцитов до операции (%)	36±2,6
Гематокритный объем эритроцитов на 1 сутки с момента операции (%)	32±2,4
Гематокритный объем эритроцитов на 5 сутки с момента операции (%)	32±2,9

Таблица 4 – Характеристика показателей концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокритного объема эритроцитов у пациентов, которым выполнено ревизионное эндопротезирование (M±SD)

Показатель	Значение показателя, n=5
Концентрация гемоглобина до операции (г/л)	138,2±12
Концентрация гемоглобина на 1 сутки с момента операции (г/л)	114,2±7
Концентрация гемоглобина на 5 сутки с момента операции (г/л)	106,2±9
Количество эритроцитов до операции (*10 ¹² /л)	4,6±0,3
Количество эритроцитов на 1 сутки с момента операции (*10 ¹² /л)	3,9±0,2
Количество эритроцитов на 5 сутки с момента операции (*10 ¹² /л)	3,6±0,3
Гематокритный объем эритроцитов до операции (%)	41±2
Гематокритный объем эритроцитов на 1 сутки с момента операции (%)	33±2
Гематокритный объем эритроцитов на 5 сутки с момента операции (%)	31±2

Ревизионное эндопротезирование коленного сустава

Известно, что ревизионное эндопротезирование КС является сложным и травматичным хирургическим вмешательством. Кровопотеря в ходе данной операции имеет значительно больший объем, как и выраженность болевого синдрома. В период данного исследования нами выполнено 5 ревизионных одномоментных эндопротезирований КС с применением комплексного подхода к периоперационному обеспечению. Во всех случаях операция проводилась без переливания компонентов донорской крови. Показатели крови представлены в таблице 4.

Одномоментное двухстороннее эндопротезирование коленного сустава

Пациентка Б., 1961 года рождения поступила в травматолого-ортопедическое отделение УЗ «ВОКБ» с диагнозом «двухсторонний гонартроз 3 ст. Сопутствующая патология: артериальная гипертензия 2 риск 4». Жалобы на выраженные

боли в коленных суставах, нарушение функции и опоры нижних конечностей. Показатели красной крови на момент поступления: гемоглобин 150 г/л, эритроциты 5,1*10¹²/л, гематокрит 42,6. Болевой синдром по NRS 7 единиц. Индекс WOMAC 70 единиц. Проведено комплексное предоперационное обследование (рис. 1, 2).

Пациентке выполнено одномоментное двухстороннее ТЭКС с применением комплексного подхода к периоперационному обеспечению (рис. 3).

Длительность операции 110 минут. Показатели красной крови на 1-е сутки: гемоглобин 106 г/л, эритроциты 3,6*10¹²/л, гематокрит 31,1, на 5-е сутки гемоглобин 99 г/л, эритроциты 3,4*10¹²/л, гематокрит 28,8. Переливание компонентов донорской крови не проводилось. Динамика болевого синдрома 4 единицы по NRS 1-е сутки, 3 единицы на 2-е и 3-и сутки. Постановку дренажа не выполняли. Пациентка вертикализована в день операции. Послеоперационный период без особенностей, раны зажили первично



Рисунок 1 – Локальный статус до операции.



Рисунок 2 – Данные рентгенологического обследования до операции.



Рисунок 3 – Данные рентгенологического обследования после операции.



Рисунок 4 – Локальный статус после операции.

без признаков воспаления. Индекс WOMAC через 3 месяца после операции 31, объём движений в коленных суставах 90°. Пациентка удовлетворена хирургическим вмешательством (рис. 4).

Обсуждение

ТЭКС является одним из самых распространённых хирургических вмешательств в ортопедии. Данная операция в большинстве случаев является эффективным и рентабельным методом лечения дегенеративно-дистрофической патологии КС, позволяющим улучшить функциональный статус и качество жизни пациента в целом. Несмотря на значительное количество и постоян-

ный рост выполняемых операций ТЭКС, многие аспекты остаются не до конца изученными и требуют совершенствования. Перспективы дальнейшей оптимизации ТЭКС многие исследователи справедливо ищут в периоперационном обеспечении, которое должно включать обследование, планирование, информирование пациента, использование доступных и безопасных методов снижения кровопотери и интенсивности болевого синдрома, применение комплекса мероприятий по ранней активизации и реабилитации пациента. На сегодняшний день имеют место различные подходы к периоперационному обеспечению ТЭКС, а некоторые их моменты до сих пор остаются спорными и требуют дальнейшего изучения

и апробации в клинических исследованиях [12]. Однако практически все авторы сходятся во мнении, что наравне с хорошей техникой выполнения операции снижение кровопотери и болевого синдрома является основополагающим аспектом успешного ТЭКС, позволяющим добиться отличного функционального результата, снизить риск осложнений и оправдать ожидания пациента от проведенного лечения. Особенно это важно в случаях, когда пациент имеет сопутствующую патологию при выполнении ревизионного вмешательства или одномоментного двухстороннего ТЭКС [13-15].

Заключение

Комплексный подход к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава позволяет эффективно снизить периоперационную кровопотерю и интенсивность болевого синдрома при первичном эндопротезировании коленного сустава, а также создаёт благоприятные условия для выполнения ревизионного вмешательства, одномоментного двухстороннего эндопротезирования и при выполнении операции пациентам с анемией легкой степени в предоперационном периоде.

Литература

1. Vina, E. R. Epidemiology of osteoarthritis: literature update / E. R. Vina, C. K. Kwok // Curr. Opin. Rheumatol. – 2018 Mar. – Vol. 30, N 2. – P. 160–167.
2. Choi, Y. J. Patient satisfaction after total knee arthroplasty / Y. J. Choi, H. J. Ra // Knee Surg. Relat. Res. – 2016 Mar. – Vol. 28, N 1. – P. 1–15.
3. Perioperative management in total knee arthroplasty / D. F.

- Amanatullah [et al.] // Current Orthopaedic Practice. – 2015 Dec. – Vol. 26, N 3. – P. 217–223.
4. Early rehabilitation after elective total knee arthroplasty / C. Lisi [et al.] // Acta Biomed. – 2017 Oct. – Vol. 88, N 45. – P. 56–61.
5. The incidence and risk factors for allogenic blood transfusion in total knee and hip arthroplasty / K. Song [et al.] // J. Orthop. Surg. Res. – 2019 Aug. – Vol. 14, N 1. – P. 273.
6. Intraarticular use of tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rate after primary total knee arthroplasty / E. Tille [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 341–346.
7. Blood management strategies in total knee arthroplasty / D. Liu [et al.] // Knee Surg. Relat. Res. – 2016 Sep. – Vol. 28, N 3. – P. 179–187.
8. Li, J. W. Postoperative pain management in total knee arthroplasty / J. W. Li, Y. S. Ma, L. K. Xiao // Orthop Surg. – 2019 Oct. – Vol. 11, N 5. – P. 755–761.
9. Bilateral total knee arthroplasty: Simultaneous or staged? A systematic review and meta-analysis / L. Liu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019 May. – Vol. 98, N 22. – e15931.
10. Эффективность комплексного подхода к периоперационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава / К. Б. Болобошко [и др.] // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 53–61.
11. Сравнительная эффективность методов анальгезии при эндопротезировании коленного сустава / Е. К. Ходьков [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 66–72.
12. Johnson, R. L. Optimizing perioperative management of total joint arthroplasty / R. L. Johnson, S. L. Kopp // Anesthesiol. Clin. – 2014 Dec. – Vol. 32, N 4. – P. 865–880.
13. Reducing blood loss in revision total hip and knee arthroplasty: tranexamic acid is effective in aseptic revisions and in second-stage reimplantations for periprosthetic infection / F. Reichel [et al.] // Biomed Res. Int. – 2018. – Vol. 2018, N 1. – P. 1–9.
14. Analgesia in total knee arthroplasty current pain control modalities and outcomes / S. Summers [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2020 Apr. – Vol. 102, N 8. – P. 719–727.
15. Blood management in total knee arthroplasty: state-of-the-art review / A. Palmer [et al.] // JISAKOS. – 2018 Apr. – Vol. 3. – P. 358–366.

Поступила 20.08.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. Curr Opin Rheumatol. 2018 Mar;30(2):160-167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479
2. Choi YJ, Ra HJ. Patient satisfaction after total knee arthroplasty. Knee Surg Relat Res. 2016 Mar;28(1):1-15. doi: 10.5792/ksrr.2016.28.1.1
3. Amanatullah DF, Pallante GD, Chalmers BP, Pagnano M, Sierra RJ. Perioperative management in total knee arthroplasty. Current Orthopaedic Practice. 2015 Dec;26(3):217-23. doi: 10.1097/BCO.0000000000000230
4. Lisi C, Caspani P, Bruggi M, Carlisi E, Scolè D, Benazzo F, et al. Early rehabilitation after elective total knee arthroplasty. Acta Biomed. 2017 Oct;88(4S):56-61. doi: 10.23750/abm.

- v88i4-S.5154
5. Song K, Pan P, Yao Y, Jiang T, Jiang Q. The incidence and risk factors for allogenic blood transfusion in total knee and hip arthroplasty. J Orthop Surg Res. 2019 Aug 28;14(1):273. doi: 10.1186/s13018-019-1329-0
6. Tille E, Mysliwicz J, Beyer F, Postler A, Lützner J. Intraarticular use of tranexamic acid reduces blood loss and transfusion rate after primary total knee arthroplasty. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20(1):341-6. doi: 10.1186/s12891-019-2715-9
7. Liu D, Dan M, Martos SM, Beller E. Blood management strategies in total knee arthroplasty. Knee Surg Relat Res. 2016 Sep;28(3):179-87. doi: 10.5792/ksrr.2016.28.3.179
8. Li JW, Ma YS, Xiao LK. Postoperative pain management in total knee arthroplasty. Orthop Surg. 2019 Oct;11(5):755-761.

- doi: 10.1111/os.12535
9. Liu L, Liu H, Zhang H, Song J, Zhang L. Bilateral total knee arthroplasty: Simultaneous or staged? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(22):e15931. doi: 10.1097/MD.00000000000015931
 10. Boloboshko KB, Khodkov EK, Kubrakov KM, Abdulina ZN. The effectiveness of an integrated approach to perioperative maintenance of knee arthroplasty. *Novosti Khirurgii*. 2020;28(1):53-61. (In Russ.)
 11. Khodkov EK, Boloboshko KB, Kubrakov KM, Usovich AK, Lovikov DN. Comparative effectiveness of analgesic methods for knee arthroplasty. *Vestn VGMU*. 2020;19(1):66-72. (In Russ.)
 12. Johnson RL, Kopp SL. Optimizing perioperative management of total joint arthroplasty. *Anesthesiol Clin*. 2014 Dec;32(4):865-80. doi: 10.1016/j.anclin.2014.08.006
 13. Reichel F, Peter C, Ewerbeck V, Egermann M. Reducing blood loss in revision total hip and knee arthroplasty: tranexamic acid is effective in aseptic revisions and in second-stage reimplantations for periprosthetic infection. *Biomed Res Int*. 2018;2018(1):1-9. doi: 10.1155/2018/3891870
 14. Summers S, Mohile N, McNamara C, Osman B, Gebhard R, Hernandez VH. Analgesia in total knee arthroplasty current pain control modalities and outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Apr;102(8):719-727. doi: 10.2106/JBJS.19.01035
 15. Palmer A, Chen A, Matsumoto T, Murphy M, Price A. Blood management in total knee arthroplasty: state-of-the-art review. *JISAKOS*. 2018 Apr;3:358-66. doi:10.1136/jisakos-2017-000168

Submitted 20.08.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Болобошко К.Б. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-3439>;
Ходьков Е.К. – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-7929>.

Information about authors:

Balaboshka K.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-3439>;
Khadzkou Y.K. – lecturer of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-7929>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии. E-mail: khadz Kou@gmail.com – Ходьков Евгений Константинович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery. E-mail: khadz Kou@gmail.com – Yauheni K. Khadz Kou.

ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ *TOXOPLASMA GONDII* В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗЫ И СРОКА РАЗВИТИЯ ПАРАЗИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

КОСОВА М.С.¹, ПАШИНСКАЯ Е.С.¹, СЕМЕНОВ В.М.¹, КОНЕВАЛОВА Н.Ю.¹, СУШКО Г.Г.²

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

²Витебский государственный университет им. П.М. Машерова, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 80-86.

EMBRYOTOXIC EFFECT OF *TOXOPLASMA GONDII* DEPENDING ON THE DOSE AND DURATION OF THE PARASITE DEVELOPMENT IN AN EXPERIMENT

KOSOVA M.S.¹, PASHINSKAYA E.S.¹, SEMENOV V.M.¹, KONEVALOVA N.Y.¹, SUSHKO G.G.²

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

²Vitebsk State University named after P.M. Masherov, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(5):80-86.

Резюме.

Цель – изучить эмбриотоксический эффект *Toxoplasma gondii* в зависимости от дозы и срока развития токсоплазм при заражении самок крыс после наступления беременности.

Выявлено, что при дозе заражения 25 тахизоитов количество живых эмбрионов на 7-е сутки развития токсоплазм было меньше контроля в 1,2-1,5 раза ($p<0,04$). Число мертвых эмбрионов на 14-е и 21-е сутки превышало контрольные показатели в 1,2-6,0 раза ($p<0,05$).

Уровень резорбций на 7-е сутки и 14-е сутки после заражения превышал контроль в 2,7 раза ($p<0,03$) и в 1,1 раза ($p<0,01$), а на 21-е сутки – в 3,3 раза ($p<0,008$). Анализ количества резорбций выявил, что к 14-м суткам после заражения их число было ниже, чем на 7-е сутки – в 2,4 раза ($p<0,02$), а к 21-м суткам превышало данные, полученные к 7-м суткам, в 1,2 раза ($p<0,04$) и к 14-м суткам – в 3 раза ($p<0,004$).

У самок, зараженных в дозе 50 тахизоитов, число живых эмбрионов на 7-е сутки было меньше, чем в контрольной группе в 1,6 раза ($p<0,003$), а также чем у животных, зараженных в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела, в 1,3 раза ($p<0,002$). К 14-м и 21-м суткам количество живых эмбрионов отличалось от показателей интактных животных в сторону снижения в 1,6-1,9 раза, а от показателей самок 4-ой, 5-ой, 6-ой групп – в 1,2-1,3 раза ($p<0,002$).

На 14-е сутки и 21-е сутки число мертвых эмбрионов превышало контроль в 2,4-7,7 раза ($p<0,05$). Анализ данных в сравнении с животными, зараженными в меньшей дозе, выявил увеличение числа мертвых эмбрионов в 1,28-2,4 раза ($p<0,04$).

У самок, зараженных в дозе 50 тахизоитов, на 7-е сутки уровень резорбций превышал показатели контроля в 3,3 раза ($p<0,004$), а на 14-е сутки и 21-е сутки – в 1,7-2,3 раза ($p<0,05$).

Число резорбций было выше, чем у животных, зараженных в дозе 25 тахизоитов, к 7-м суткам – в 1,2 раза ($p<0,05$), к 14-м суткам – в 1,5 раза ($p<0,04$), к 21-м суткам – в 1,4 раза ($p<0,003$).

Ключевые слова: крысы, *Toxoplasma gondii*, эмбриотоксический эффект.

Abstract.

The goal is to study the embryotoxic effect of *Toxoplasma gondii*, depending on the dose and duration of the invasion during infection of female rats after pregnancy.

It has been revealed that at a dose of infection of 25 tachyzoites, the number of living embryos on the 7th day of *Toxoplasma* development was 1.2-1.5 times less than the control ($p<0.04$). The number of dead embryos on the 14th and the 21st days exceeded 1.2-6.0 times ($p<0.05$) the control values.

The level of resorptions on the 7th day and the 14th day after infection exceeded the control 2.7 times ($p<0.03$) and 1.1

times ($p < 0.01$) and on the 21st day – 3.3 times ($p < 0.008$). The analysis of the number of resorptions revealed that by the 14th day after infection, their number was 2.4 times lower than on the 7th day ($p < 0.02$) and by the 21st day it exceeded the data obtained by the 7th day 1.2 times ($p < 0.04$) and by the 14th day – 3 times ($p < 0.004$).

In female rats infected with a dose of 50 tachyzoites, the number of living embryos on the 7th day was 1.6 times less than in the control group ($p < 0.003$), and also than in animals infected with a dose of 25 tachyzoites per 1 g of body weight – 1.3 times ($p < 0.002$). By the 14th and the 21st days, the number of living embryos differed from the indicators of intact animals being 1.6-1.9 times lower, and from the indicators of females of the 4th, the 5th, the 6th groups being 1.2-1.3 times ($p < 0.002$) lower.

On the 14th and the 21st days, the number of dead embryos exceeded the control 2.4-7.7 times ($p < 0.05$). The analysis of the data in comparison with the animals infected with a lower dose revealed 1.28-2.4 times ($p < 0.04$) increase in the number of dead embryos.

In females infected at a dose of 50 tachyzoites on the 7th day the level of resorptions exceeded the control values 3.3 times ($p < 0.004$) and on the 14th day and the 21st day – 1.7-2.3 times ($p < 0.05$).

The number of resorptions was higher than that of animals infected at a dose of 25 tachyzoites by the 7th day – 1.2 times ($p < 0.05$), by the 14th day – 1.5 times ($p < 0.04$), by the 21st day – 1.4 times ($p < 0.003$).

Key words: rats, *Toxoplasma gondii*, embryotoxic effect.

Токсоплазмоз – это заболевание паразитарной природы. Впервые *Toxoplasma gondii* была описана французами К. Николь и Л. Монсо в 1908 году. В свою очередь, в 1939 году американцы Э. Вольф, Д. Кауэн и Б. Пэйдж подтвердили трансплацентарный механизм передачи возбудителя.

Врожденный токсоплазмоз – заболевание в педиатрии и неонатологии, возникающее в результате трансплацентарного заражения плода на фоне острого токсоплазмоза у матери [1-3].

Известно, что даже на фоне лечения средний показатель смертности у детей до 5 лет может составлять до 12%, а осложнения возникают почти у 90% детей. Показано, что частота врожденной формы составляет 1,5:1000 новорожденных.

При заражении во время беременности может происходить внутриутробное инфицирование плода с самопроизвольным прерыванием беременности, мертворождением или формированием эмбрио- и фетопатий [4-7].

Цель – изучить эмбриотоксический эффект *Toxoplasma gondii* в зависимости от дозы и срока развития токсоплазм при заражении самок крыс после наступления беременности.

Материал и методы

Для проведения эксперимента использовали 90 самок крыс линии Wistar массой 180-200 г, которые в течение двух недель проходили карантин. Манипуляции с животными проводились в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других науч-

ных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes), рекомендациями FELASA Working Group Report (1994-1996), ТКП 125-2008 и методическими указаниями «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе УО «Витебский государственный медицинский университет», и мерами по реализации требований биомедицинской этики», 2010.

Самок крыс разделяли на 9 групп по 10 животных в каждой для проведения 3 серий эксперимента.

Самок контрольных (1-я – 3-я группы) и опытных групп (4-я – 9-я) случали с самцами в течение 3-х суток в соотношении 2 самки – 1 самец. Наступление беременности у самок определяли по гиперемии наружных половых органов и наличию сперматозоидов в мазке из влагалища. Контрольным животным 1-ой, 2-ой, 3-ей групп после наступления беременности перорально вводили 0,2 мл 2% крахмального геля.

Животных 4-ой, 5-ой, 6-ой опытных групп заражали культурой *Toxoplasma gondii* в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на крысу), а 7-ой, 8-ой, 9-ой групп – в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела (10000 тахизоитов на крысу) после наступления беременности. Для

инвазии экспериментальных животных использовали культуру *Toxoplasma gondii*, полученную по разработанной нами методике [8].

Умерщвление самок проводили путем дислокации шейных позвонков на 7-е (1-я, 4-я, 7-я группы), 14-е (2-я, 5-я, 8-я группы), и 21-е (3-я, 6-я, 9-я группы) сутки после заражения в соответствии с мерами по реализации требований биомедицинской этики.

Для определения эмбриотоксического эффекта после вскрытия у самок выделяли матки и яичники. В яичниках определяли количество желтых тел, в рогах матки – количество мест имплантаций в матке, общее количество эмбрионов, количество живых и мертвых эмбрионов, уровень резорбций.

За единицу наблюдения учитывали данные помета от одной самки. За показатель эмбриотоксичности принимали предимплантационную и постимплантационную гибель. Предимплантационную смертность рассчитывали путем нахождения разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантаций в матке. В свою очередь, разность между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов служила показателем постимплантационной гибели [9, 10].

Сравнительный анализ полученных данных проводили между контрольной и опытными группами, а также внутри экспериментальных выборок самок крыс в зависимости от дозы введения культуры *Toxoplasma gondii* и срока развития паразитоза.

Для определения различий между группами использовали критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона и считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.

Результаты

Выявлено, что у контрольных групп животных (1-я, 2-я и 3-я) количество желтых тел в яичниках, уровень мест имплантаций в матке и общее количество эмбрионов к 7-м суткам составило 7,5 (95% ДИ: 6,2-8,7), к 14-м суткам – 8,2 (95% ДИ: 6,9-9,4), к 21-м суткам – 8,4 (95% ДИ: 7,3-9,4). На 7-е сутки количество живых эмбрионов зафиксировано на уровне 7,4 (95% ДИ: 6,1-8,6), на 14-е сутки – 8,0 (95% ДИ: 6,6-9,3), на 21-е сутки – 8,2 (95% ДИ: 7,0-9,3). На всех сроках беременности у самок крыс контрольной группы

мертвых эмбрионов не наблюдалось. В свою очередь, в этих же группах уровень резорбций на 7-е сутки беременности составил 1,0 (95% ДИ: 0-1), а на 14-е и 21-е сутки резорбций не наблюдалось. Таким образом, предимплантационной и постимплантационной гибели у интактных животных отмечено не было.

У 4-ой, 5-й, 6-й групп самок крыс при дозе введения 25 тахизоитов на 1 г массы тела (5000 тахизоитов на крысу) количество желтых тел в яичниках к 7-м суткам после инвазии находилось на уровне 8,2 (95% ДИ: 8,3-11,0), к 14-м – 8,7 (95% ДИ: 8,2-11,1) и 21-м суткам – 8,4 (95% ДИ: 8,3-10,4). Число мест имплантаций в матке опытной группы на 7-е сутки после заражения зафиксировано 7,0 (95% ДИ: 5,2-8,7), на 14-е сутки – 7,6 (95% ДИ: 6,3-8,8), на 21-е сутки – 8,1 (95% ДИ: 7,1-9,0). У зараженных самок в дозе 5000 тахизоитов на животное, общее количество эмбрионов к 7-м суткам составило 6,7 (95% ДИ: 4,8-8,5), к 14-м суткам – 7,9 (95% ДИ: 6,2-8,7), к 21-м суткам – 8,1 (95% ДИ: 7,1-9,0). Количество живых эмбрионов на 7-е сутки зафиксировано на уровне 5,5 (95% ДИ: 3,2-7,7) и было меньше контроля в 1,34 раза ($p < 0,04$), на 14-е сутки – 6,50 (95% ДИ: 5,1-7,8), на 21-е сутки – 5,20 (95% ДИ: 5,0-7,3), что ниже контрольных показателей в 1,2-1,5 раза ($p < 0,05$). В свою очередь, количество мертвых эмбрионов в данной группе на 7-е сутки не обнаружено, на 14-е сутки оно составило 1,20 (95% ДИ: 1,1-2,1), на 21-е сутки – 6,0 (95% ДИ: 2,2-6,9), что превышало контрольные показатели в 1,2-6,0 раз.

По полученным нами данным было зафиксировано то, что у самок 4-й, 5-й и 6-й групп на 7-е сутки после заражения уровень резорбций составил 2,7 (95% ДИ: 1,1-4,0), на 14-е сутки 1,1 (95% ДИ: 1,9- 3,9; $p < 0,004$), что достоверно превышало показатели контроля в 2,7 раза ($p < 0,03$) и в 1,1 раза ($p < 0,01$). В свою очередь, количество резорбций на 21-е сутки находилось на уровне 3,3 (95% ДИ: 1,7-6,7; $p < 0,003$), что достоверно превышало контрольные показатели в 3,3 раза ($p < 0,008$).

Анализ количества резорбций у этой же группы экспериментальных самок в зависимости от срока развития инвазии выявил, что количество резорбций к 14-м суткам после заражения было ниже, чем на 7-е сутки в 2,4 раза ($p < 0,02$). Уровень резорбций к 21-м суткам после инвазии превышал данные, полученные к 7-м суткам в 1,2 раза ($p < 0,04$) и к 14-м суткам в 3 раза ($p < 0,004$).

Расчёт показателей предимплантационной смертности (разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантаций в матке) достоверных отличий между контролем (1-я, 2-я, 3-я группы) и животными, зараженными в дозе 5000 тахизоитов – 4-я, 5-я, 6-я группы, не выявил.

В свою очередь, у животных, зараженных токсоплазмой в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела, постимплантационная гибель достоверно превышала контрольные показатели в 3,2 раза, а также наблюдался ее рост в зависимости от срока развития инвазии в 3,8 раза ($p < 0,05$).

У самок, зараженных в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела, количество желтых тел в яичниках к 7-м суткам после инвазии находилось на уровне 7,7 (95% ДИ: 7,3-11,0), к 14-м суткам составило 10,2 (95% ДИ: 9,2-11,1), а к 21-м суткам – 9,3 (95% ДИ: 8,1-10,4). Уровень мест имплантаций в матке на 7-е сутки после заражения составил 7,0 (95% ДИ: 5,2-8,7), на 14-е сутки – 7,6 (95% ДИ: 6,3-8,8), на 21-е сутки – 8,1 (95% ДИ: 7,1-9,0).

Общее количество эмбрионов у этих же животных к 7-м суткам составило 6,7 (95% ДИ: 4,8-8,5), к 14-м суткам – 6,5 (95% ДИ: 6,2-8,7), к 21-м суткам – 7,1 (95% ДИ: 7,1-9,0). В свою очередь, число живых эмбрионов на 7-е сутки зафиксировано на уровне 4,5 (95% ДИ: 3,2-7,7), что было меньше, чем в контрольной группе в 1,6 раза ($p < 0,003$), а также чем у животных, зараженных в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела, в 1,3 раза ($p < 0,002$). К 14-м суткам количество живых эмбрионов составило 4,9 (95% ДИ: 4,1-5,8), на 21-е сутки – 4,2 (95% ДИ: 4,0-7,3) и отличалось от показателей интактных животных в сторону снижения в 1,6-1,9 раза, а от показателей самок 4-ой, 5-ой, 6-ой групп – в 1,2-1,3 раза.

В свою очередь, мертвых эмбрионов в данной группе на 7-е сутки не зафиксировано, а на 14-е сутки их число составило 2,4 (95% ДИ: 1,1-2,9), на 21-е сутки – 7,7 (95% ДИ: 1,2-6,9), что превышало контроль в 2,4-7,7 раза ($p < 0,05$). Анализ данных в сравнении с животными групп 4-5 выявил увеличение числа мертвых эмбрионов в 1,28-2,4 раза ($p < 0,04$).

У самок 7-ой, 8-й, 9-ой групп на 7-е сутки после заражения уровень резорбций составил 3,3 (95% ДИ: 1,0-4,0), что достоверно превышало показатели контроля в 3,3 раза ($p < 0,004$), а на 14-е сутки – 1,7 (95% ДИ: 1,2-2,8) и 21-е сутки – 2,3 (95% ДИ: 1,8-3,0) и было выше в 1,7-2,3 раза кон-

трольных данных ($p < 0,05$).

Выявлено, что число резорбций у экспериментальных самок, инвазированных в дозе 10000 тахизоитов токсоплазм превышало этот же показатель животных, зараженных в дозе 5000 тахизоитов к 7-м суткам после заражения в 1,2 раза ($p < 0,05$), к 14-м суткам – в 1,5 раза ($p < 0,04$), к 21-м суткам после инвазии – в 1,4 раза ($p < 0,003$).

Сравнение предимплантационной смертности между 7-ой-9-ой группами, контролем (1-я, 2-я, 3-я группы) и животными, зараженными после наступления беременности в дозе 5000 тахизоитов – 4-я, 5-я, 6-я группы, достоверных отличий не выявило.

Постимплантационная гибель достоверно превышала контрольные показатели в 3,9 раза и данные животных 4-ой, 5-ой, 6-ой групп (инвазия 5000 тахизоитов) в 4,2 раза ($p < 0,003$).

Обсуждение

Известно, что внутриутробное инфицирование плода может сопровождаться широким спектром антенатальных патологий, таких как инфекционное заболевание плода, задержка внутриутробного роста, аномалии развития, преждевременные роды и мертворождение [11, 12]. Одновременно с острой формой заболевания у плода возможно формирование латентной или медленно текущей хронической стадии инфекционного процесса [11, 12].

Показано, что степень влияния инфекционных факторов зависит от того, в каком периоде они воздействуют (имплантационный, эмбриональный, ранний фетальный, среднефетальный, поздний фетальный, интранатальный, неонатальный). Следует отметить, что тератогенный эффект в зависимости от патогена может быть выражен в разной степени. Так, например, в предимплантационный период под воздействием инфекционного агента зигота или гибнет, или полностью регенерирует [11, 12].

Инфекционные эмбриопатии возникают в период органогенеза и плацентации и обычно приводят к формированию пороков развития или гибели эмбриона. В первом и втором триместрах гестационного периода возможно формирование псевдопороков. При заражении после второго триместра плод приобретает способность к специфической реакции на внедрение возбудителя, в результате чего возможны внутриутробная инфекция, гибель плода, задержка роста плода и

преждевременные роды [11, 12].

Полученные нами результаты говорят о том, что токсоплазмоз является заболеванием, которое оказывает негативный эффект на развитие плода, что паразит может влиять на изменение числа живых эмбрионов, и это характеризуется увеличением числа резорбций и количества мертвых плодов. Зафиксированный эффект имеет тенденцию роста в зависимости от дозы заражения и срока развития паразитоза.

Полученные данные согласуются с результатами В.Я. Бекиша, В.В. Зориной и Е.С. Пашинской, которые показали, что инвазия паразитами приводит к генотоксическому эффекту в соматических клетках костного мозга самок и в клетках их эмбрионов, что сопровождается масштабным эмбриотоксическим воздействием [13-15].

В свою очередь, J. Blazkowska и соавт. [16] при изучении возможных эмбрио- и фетотоксических воздействий также выяснили, что паразиты могут обладать эмбриотоксическим и тератогенным действием, достоверно повышая число погибших эмбрионов и вызывая рост числа зародышей с расщелиной неба, микрогнатией, сращиванием ребер, грыжей спинного и головного мозга, снижением массы тела, увеличением уровней вагинальных гемморагий, внутриматочных резорбций и смертности.

Заключение

Выявлено, что при инвазии токсоплазмой в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела наблюдается снижение количества живых эмбрионов на 7-е, 14-е и 21-е сутки в 1,2-1,5 раза, увеличение числа мертвых эмбрионов на 14-е и 21-е сутки в 1,2-6,0 раза, уровня резорбций на 7-е сутки и 14-е сутки в 2,7 раза и в 1,1 раза, а на 21-е сутки - в 3,3 раза по сравнению с контролем. Срок развития паразитоза увеличивает число резорбций до 3 раз.

У самок, зараженных в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела, наблюдается снижение числа живых эмбрионов на 7-е сутки в 1,6 раза по сравнению с контролем, а также по сравнению с животными, зараженными в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела, в 1,3 раза. К 14-м и 21-м суткам после заражения количество живых эмбрионов отличается от показателей интактных животных в сторону снижения в 1,6-1,9 раза, а от показателей самок, зараженных в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела, в 1,2-1,3 раза.

На 14-е сутки и 21-е сутки после инвазии

наблюдается увеличение числа мертвых эмбрионов в 2,4-7,7 раза и в 1,2-2,4 раза по сравнению с интактными животными и в сравнении с животными, зараженными в меньшей дозе.

У самок, зараженных в дозе 50 тахизоитов на 1 г массы тела, на 7-е сутки уровень резорбций достоверно превышает показатели контроля в 3,3 раза, а на 14-е сутки и 21-е сутки - в 1,7-2,3 раза. Число резорбций превышает этот же показатель животных, зараженных в дозе 25 тахизоитов на 1 г массы тела, к 7-м, 14-м, 21-м суткам после заражения в 1,2-1,4 раза.

Таким образом, инвазия токсоплазмой после наступления беременности характеризуется четким дозозависимым эмбриотоксическим эффектом, увеличивающимся в зависимости от срока развития паразитоза.

Литература

1. Levine, E. M. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening / E. M. Levine // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006 Feb. – Vol. 194, N 2. – P. 589.
2. Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями / Л. Ю. Барычева [и др.] // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 50–57.
3. Барычева, Л. Ю. Клинико-иммунологическая характеристика врожденного токсоплазмоза / Л. Ю. Барычева, М. В. Голубева, М. А. Кабулова // *Мед. Вестн. Север. Кавказа.* – 2008. – № 4. – С. 4–9.
4. Грачева, Л. И. Проблема токсоплазмоза / Л. И. Грачева // *Педиатрия.* – 1999. – № 4. – С. 83–86.
5. Колесникова-Тартыньских, Л. А. Значение токсоплазменной инфекции в патологии беременности и плода / Л. А. Колесникова-Тартыньских // *Акушерство и гинекология.* – 1998. – № 1. – С. 45–48.
6. Лобзин, Ю. В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза / Ю. В. Лобзин, В. В. Васильев // *Рос. мед. журн.* – 2001. – № 5. – С. 40–41.
7. Внутритрубные инфекции и патология новорожденных / под ред. К. В. Орехова. – Москва : Медпрактика-М, 2002. – 252 с.
8. Методика культивации *Toxoplasma gondii* in vivo / Е.С. Пашинская [и др.] // *Студенческая медицинская наука XXI века. III Форум молодежных научных обществ : материалы XVIII междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и III Форума молодеж. науч. о-в (Витебск, 14-15 нояб. 2018 г.). В 2 ч. Ч. 1 / под ред. А. Т. Щастного.* – Витебск, 2018. – С. 597–599.
9. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ / Н. М. Смольникова [и др.] // *Вед. фармакол. ком.* – 1998. – № 1. – С. 13–20.

10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 2005. – 832 с.
11. Доброхотова, Ю. Э. Вирус Зика: новый фактор внутриутробного инфицирования плода / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 57–61.
12. Virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth / H. Tang [et al.] // Cell. Stem. Cell. – 2016 May. – Vol. 18, N 5. – P. 587–590.
13. Бекиш, В. Я. Состояние генома хозяина при гельминтозах / В. Я. Бекиш, О.-Я. Л. Бекиш. – Витебск : ВГМУ, 2004. – 217 с.
14. Зорина, В. В. Воздействие мигрирующих личинок аскарид на геном хозяина при беременности / В. В. Зорина, О.-Я. Л. Бекиш, В. Я. Бекиш // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 120–127.
15. Пашинская, Е. С. Биогенетические аспекты паразитирования трихинелл у млекопитающих / Е. С. Пашинская, В. В. Побяржин, Л. Э. Бекиш. – Витебск : ВГМУ, 2016. – 200 с.
16. Blaszkowska, J. Disturbance of mouse pregnancy after injection of *Ascaris* homogenate during early organogenesis / J. Blaszkowska // Wiad. Parazytol. – 2000. – Vol. 46, N 3. – P. 369–378.

Поступила 20.05.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Levine EM. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194(2):589. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.020
2. Barycheva LIu, Golubeva MV, Kabulova MA, Kostornaia IV. Clinical and morphological features of malformations in children with congenital cytomegalovirus and toxoplasma infections. *Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii*. 2015;60(3):50-7. (In Russ.)
3. Barycheva LIu, Golubeva MV, Kabulova MA. Clinical and immunological characteristics of congenital toxoplasmosis. *Med Vestn Sever Kavkaza*. 2008;(4):4-9. (In Russ.)
4. Gracheva LI. Toxoplasmosis problem. *Pediatriia*. 1999;(4):83-6. (In Russ.)
5. Kolesnikova-Tartynskikh LA. The value of toxoplasma infection in the pathology of pregnancy and fetus. *Akusherstvo Ginekologiya*. 1998;(1):45-8. (In Russ.)
6. Lobzin IuV, Vasilev VV. Toxoplasmosis in pregnant women: clinical manifestations, therapy and drug prevention of congenital toxoplasmosis. *Ros Med Zhurn*. 2001;(5):40-1. (In Russ.)
7. Orekhov KV, red. Intrauterine infections and pathology of newborns. Moscow, RF: Medpraktika-M; 2002. 252 p. (In Russ.)
8. Pashinskaia ES, Pobiarzhin VV, Egorov SK, Kosova MS. *Toxoplasma gondii* cultivation technique in vivo. V: Shchastnyi AT, red. *Studencheskaia meditsinskaia nauka KhKhI veka*. III Forum molodezhnykh nauchnykh obshchestv: materialy XVIII mezhdunar nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh i III Forum molodezh nauch o-v (Vitebsk, 14-15 noiab 2018 g). V 2 ch. Ch 1. Vitebsk, RB; 2018. P. 597-9. (In Russ.)
9. Smolnikova NM, Chirkova EM, Golovanova IV, Rudakov AG, Verstakova OL, Liubimov BI, i dr. Methodical recommendations for preclinical study of reproductive toxicity of pharmacological substances. *Ved Farmakol Kom*. 1998;(1):13-20. (In Russ.)
10. Khabriev RU, red. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.)
11. Dobrokhotova IuE, Bоровкова EI. Zika virus: a new factor in intrauterine infection of the fetus. *Consilium Medicum*. 2017;19(6):57-61. (In Russ.)
12. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*. 2016 May;18(5):587-90. doi: 10.1016/j.stem.2016.02.016
13. Bekish VIa, Bekish O-IaL. The state of the host genome in helminthiasis. Vitebsk, RB: VGMU; 2004. 217 p. (In Russ.)
14. Zorina VV, Bekish O-IaL, Bekish VIa. Impact of migrating roundworm larvae on the host genome during pregnancy. *Vestn VGMU*. 2009;8(2):120-7. (In Russ.)
15. Pashinskaia ES, Pobiarzhin VV, Bekish LE. Biogenetic aspects of *Trichinella* parasitism in mammals. Vitebsk, RB: VGMU; 2016. 200 p. (In Russ.)
16. Blaszkowska J. Disturbance of mouse pregnancy after injection of *Ascaris* homogenate during early organogenesis. *Wiad Parazytol*. 2000;46(3):369-78.

Submitted 20.05.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Косова М.С. – лаборант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
 Пашинская Е.С. – к.б.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
 Семенов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;
 Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,

Сушко Г.Г. – д.б.н., доцент, заведующий кафедрой экологии и охраны природы, Витебский государственный университет имени П.М. Машерова.

Information about authors:

Kosova M.S. – laboratory assistant of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pashinskaya E.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, doctoral candidate of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Semenov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Konevalova N.Y. – Doctor of Biological Sciences, professor, pro-rector for academic affairs, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Sushko G.G. – Doctor of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Ecology & Nature Conservation, Vitebsk State University named after P.M. Masherov.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК.
E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Пашинская Екатерина Сергеевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru – Ekaterina S. Pashinskaya.

МРТ-ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С МОЧЕПОЛОВЫМИ ПРОТЕЗАМИ

НЕЧИПОРЕНКО А.С.

Гродненская университетская клиника, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 87-93.

MRT DIAGNOSING OF THE COMPLICATIONS CONNECTED WITH UROGENITAL PROSTHESES

NECHIPORENKO A.S.

Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(5):87-93.

Резюме.

Цель – провести анализ данных об информативности и целесообразности контрольных МРТ-исследований пациенткам, перенесшим операции по восстановлению положения тазовых органов.

Материал и методы. Данные МРТ-обследований 29 пациенток, перенесших операции по восстановлению положения мочевого пузыря и уретры с использованием сетчатых протезов. Проведено обследование, включавшее гинекологический осмотр, анализы крови и мочи, урофлуометрию, МРТ таза, уретроцистоскопию.

Результаты. У 11 (37,9%) из 29 пациенток в сроки от 1 до 2 лет после операций, корригировавших цистоцеле и стрессовое недержание мочи (СНМ) с использованием синтетических сетчатых протезов, с впервые возникшими жалобами на боли и рези при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, терминальную гематурию (до операции данных жалоб не было), на МР-томограммах зафиксированы характерные для осложнений признаки: выявлен субстрат, приводящий к развитию гиперактивности мочевого пузыря (ГМП), что послужило основанием для хирургического лечения. У остальных 18 (62,1%) пациенток также с признаками ГМП по данным МРТ признаков осложнений, связанных с мочеполовыми протезами, не получено. При оценке состояния и положения органов таза существенных отклонений от нормы не выявлено.

Заключение. МРТ позволила документально подтвердить факт наличия осложнения и в 100% случаев определить его вид, что позволило в 37,9% случаев поменять тактику ведения пациенток с консервативного лечения на оперативное, а также выбрать адекватный хирургический метод коррекции развившегося осложнения.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, цистоцеле, стрессовое недержание мочи, послеоперационные осложнения, диагностика, синтетические протезы.

Abstract.

Objectives. To analyze the data on the information content and the feasibility of control MRT studies in female patients who have undergone surgery to restore the position of their pelvic organs.

Material and methods. MRT data of 29 female patients who have undergone surgery for restoring the position of the bladder and urethra with the use of mesh prostheses served as the material for this study. The examination included a gynecological checkup, blood and urine tests, urofluometry, pelvic MRT, urethrocystoscopy.

Results. In 11 (37.9%) of 29 female patients, in the time from 1 to 2 years after surgical interventions, correcting cystocele and stress incontinence (SI) by means of synthetic mesh prostheses, with the first complaints of pain and gripes during urination, frequent urination, terminal hematuria (before surgery there were no complaints of this kind), MRT tomograms showed signs characteristic of complications: a substrate was revealed that led to the development of hyperactivity of the bladder, which served as the basis for surgical treatment. The remaining 18 (62.1%) patients also with the signs of bladder hyperactivity according to MRT data showed no manifestations of complications associated with genitourinary prostheses; there were no significant deviations from the norm when assessing the condition and position of the pelvic organs.

Conclusions. MRT made it possible to document the fact of the presence of complication and in 100% of cases to determine

its type, which allowed in 37.9% of cases to change the method of management of patients from conservative treatment to the surgical one, as well as to choose an adequate surgical modality for correcting the developed complication.

Key words: magnetic resonance tomography, cystocele, stress incontinence, postoperative complications, diagnosing, synthetic prostheses.

В современной литературе многообразна информация о методах диагностики пролапса тазовых органов, в частности цистоцеле, сопряженного со стрессовым недержанием мочи (СНМ).

В настоящее время урогинекология располагает большим арсеналом как консервативных методов лечения, так и хирургических способов коррекции цистоцеле и СНМ [1, 2]. Однако такое количество способов коррекции этого патологического состояния не позволяет избежать рецидивов заболеваний, а также развития различных осложнений в послеоперационном периоде. Речь идет о миграциях фрагментов синтетических протезов в мочевой пузырь и уретру, деформациях и гофрированиях протезов [3, 4]. В связи с этим остаются открытыми вопросы диагностики и уточнения вида осложнения из-за отсутствия специфических жалоб пациенток, невозможности определения положения протеза при гинекологическом исследовании, а также затрудненной визуализации синтетических протезов с помощью методов лучевой визуализации.

УЗИ, несмотря на доступность и неинвазивность метода, не позволяет получить четкое изображение имплантированного материала ввиду ограничений в разрешающих возможностях и из-за плоской формы самих протезов.

Компьютерная томография (КТ) позволяет определить только один вид осложнений, связанных с имплантацией мочеполювых протезов, а именно – наличие сформировавшегося конкремента на мигрировавшем в просвет мочевого пузыря фрагменте протеза. Это возможно лишь при условии заполнения мочевого пузыря рентгенконтрастным раствором. Существует два пути заполнения: ретроградно – путем катетеризации мочевого пузыря, а это по своей сути инвазивная процедура и связана с риском контаминации мочевыводящих путей, и путем внутривенного введения рентгенконтрастного препарата, что сопряжено с некоторым риском развития аллергических реакций. Следует помнить, что при обследовании методом КТ имеется лучевая нагрузка, что также является недостатком.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

является наиболее точным методом визуализации и оценки положения и состояния органов таза [5, 6], обладающим высокой разрешающей тканевой способностью. Это позволяет использовать данный метод в уточняющей диагностике осложнений, связанных с мочеполювыми протезами.

В литературе имеются данные о применении МРТ в диагностике цистоцеле и других видов пролапса тазовых органов [7]. Данных о применении данного метода визуализации в оценке эффективности оперативного лечения, диагностике специфических послеоперационных осложнений, связанных с имплантированными материалами, крайне мало. МРТ является эффективным, неинвазивным методом визуализации, который позволяет оценить тканевые структуры тазового дна и, что крайне важно, без воздействия ионизирующего излучения.

Цель исследования – проведение анализа информативности и целесообразности МРТ-исследований у пациенток, перенесших операции по поводу цистоцеле и СНМ с использованием синтетических сетчатых протезов при развитии послеоперационных осложнений.

Материал и методы

МРТ таза выполнены 29 пациенткам, перенесшим операции по восстановлению положения мочевого пузыря и уретры с использованием сетчатых протезов с целью коррекции цистоцеле и СНМ. У всех женщин в позднем послеоперационном периоде появились жалобы (de novo) на боли и рези при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, терминальную гематурию, которых не было до операции. Эти клинические проявления объяснялись ГМП, вызванной инфекцией нижних мочевыводящих путей (ИМП). Однако проводимая медикаментозная терапия ИМП не давала эффекта. Пациентки были госпитализированы в урологическое отделение УЗ «Гродненская университетская клиника». Всем пациенткам проведено обследование, включавшее гинекологический осмотр, анализы крови и мочи, урофлоуметрию, МРТ таза, уретроцистоскопию.

МРТ выполняли на томографах 1,5 Тл с использованием поверхностной приемно-передающей туловищной катушки в положении пациентов лежа на спине. Проводили статическую МРТ органов таза в трех ортогональных плоскостях с применением T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) по стандартным протоколам сканирования органов таза. Дополнительно для оценки положения синтетических сетчатых протезов и их взаиморасположения с прилежащими структурами использовали программу VISTA (Volume Isotropic Turbo spin echo Acquisition). Данная программа позволяет получить за достаточно короткое время изотропные статические изображения сплошных и тонких срезов, обладающие высоким тканевым разрешением для оценки мелких и сложных анатомических структур. Время полу-

чения сканов – 7 минут. В последующем проводилась оценка полученных изображений.

Результаты

У 18 (62,07%, ДИ 44,4-79,7%) пациенток по результатам проведенных МРТ-исследований не было получено данных об изменении формы и положения протеза. Однако имелись признаки развития фиброзных изменений в клетчаточных пространствах таза в виде снижения МР-сигнала от клетчатки между нижней стенкой мочевого пузыря и влагалищем, а также вдоль латеральных стенок мочевого пузыря. Отсутствие томографических признаков, характерных для изменения положения и формы протезного материала, позволило исключить органический субстрат как

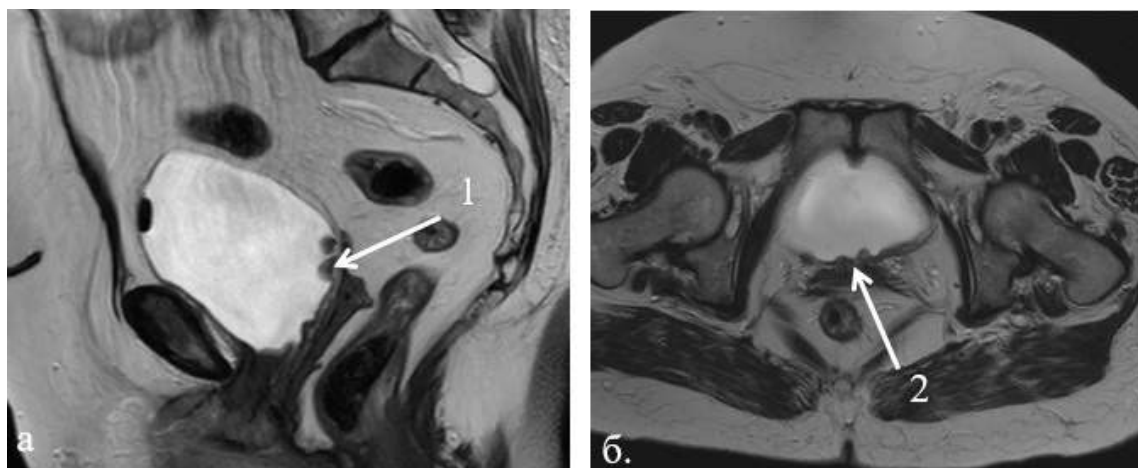


Рисунок 1 – МРТ, T2- взвешенные изображения: а – сагиттальная плоскость, б – аксиальная плоскость;
1 – по задней стенке мочевого пузыря внутрипузырный компонент;
2 – выраженный рубцовый процесс между мочевым пузырем и передней стенкой влагалища.



Рисунок 2 – МРТ, T2- взвешенные изображения: а – сагиттальная плоскость, б – аксиальная плоскость.
Миграция сетчатого протеза в мочевой пузырь (стрелки).

причину ГМП. Пациенткам было продолжено консервативное лечение по поводу ИМП и ГМП.

У 7 (24,1%, ДИ 8,5-39,7%) из 29 пациенток МРТ таза позволила выявить между задней стенкой мочевого пузыря и передней стенкой влагалища выраженные фиброзные изменения за счет неравномерного изменения МР-сигнала от прилежащей к мочевому пузырю клетчатки. В просвете мочевого пузыря определялся дополнительный компонент линейной формы с тканевыми сигнальными характеристиками – фрагмент мигрировавшего синтетического сетчатого протеза (рис. 1, 2).

У 4 (13,8%, ДИ 1,2-26,3%) пациенток по ходу внутрипузырного компонента, образованного мигрировавшим протезом, имелись томографические признаки наличия конкрементов (рис. 3) – не отграничено от фрагмента мигрировавшего протеза структуры округлой формы с четкими

контурами с сигналом низкой интенсивности на T2-взвешенных изображениях.

Всем 7 (24,14%, ДИ 8,5-39,7%) женщинам, у которых МРТ позволила выявить признаки миграции фрагмента протеза в просвет мочевого пузыря, была проведена цистоскопия, по результатам которой у всех пациенток выявлен дефект слизистой задней стенки мочевого пузыря. На дне дефекта визуализирован фрагмент синтетического сетчатого протеза и у 4 (13,8%, ДИ 1,2-26,3%) женщин на мигрировавшем в мочевой пузырь фрагменте протеза обнаружен фиксированный камень.

У 3 (10,3%, ДИ 0-21,4%) пациенток с симптомами ГМП МРТ таза позволила выявить признаки деформации и гофрирования протеза: характерная вогнутая деформация задней стенки и шейки мочевого пузыря за счет наличия дополнительного тканевого компонента под стенкой мо-

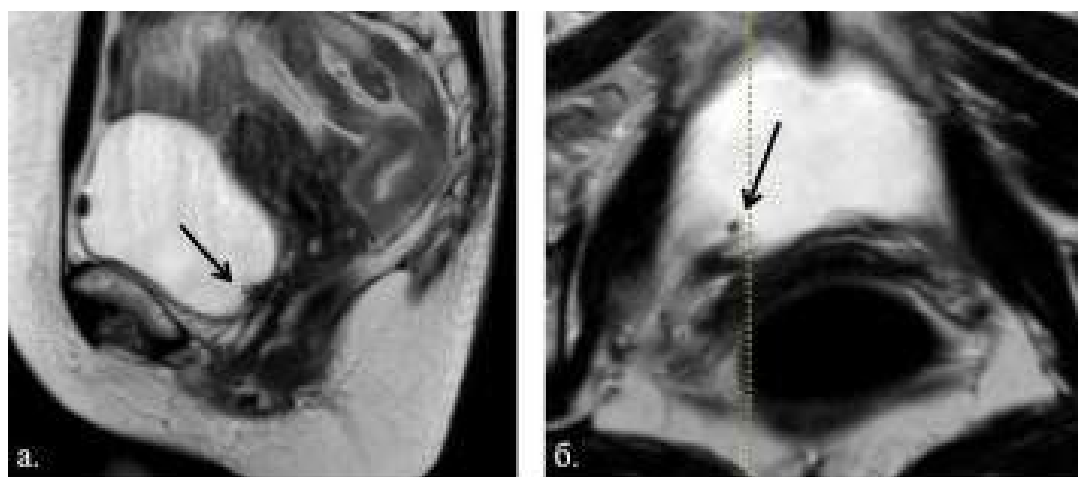


Рисунок 3 – МРТ, T2- взвешенные изображения: а – сагиттальная плоскость, б – аксиальная плоскость. Миграция сетчатого протеза в мочевой пузырь с наличием на протезе фиксированного конкремента (стрелки).

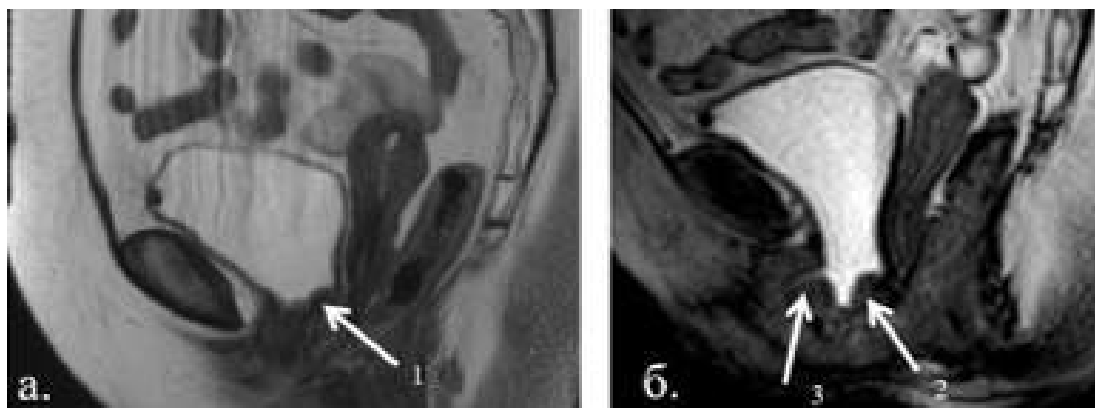


Рисунок 4 – МРТ, T2- взвешенные изображения, сагиттальная плоскость: а – вне напряжения, б – на высоте пробы Вальсальвы. 1 – деформация нижнего контура мочевого пузыря; 2 – деформация задне-нижнего контура мочевого пузыря за счет деформации и гофрирования протеза; 3 – рецидив стрессового недержания мочи.

чевого пузыря. При этом у всех пациенток были признаки рецидива цистоцеле и непроизвольного мочеиспускания, что свидетельствовало о потере поддерживающей функции протеза (рис. 4).

У 1 (3,5%, ДИ 0-10,1%) из 29 пациенток были жалобы на боли в уретре на протяжении всего акта мочеиспускания, по результатам анализов мочи выявлена лейкоцитурия и эритроцитурия. При гинекологическом обследовании отмечалась резкая болезненность при пальпации по ходу уретры, однако континенция сохранена. На полученных томограммах по результатам выполнения МРТ таза имелись признаки миграции сетчатой ленты в просвет уретры с деформацией и нечеткостью заднего контура уретры и наличием за ним дополнительного компонента (рис. 5). При уретроскопии у данной пациентки визуализировались фрагменты синтетической сетчатой ленты в просвете проксимального отдела уретры.

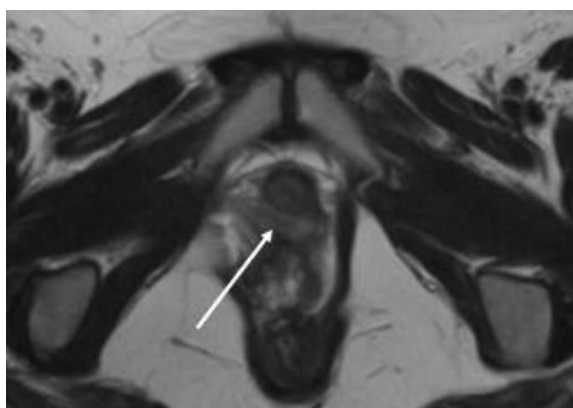


Рисунок 5 – МРТ, T2- взвешенные изображения, аксиальная плоскость: деформация задней полуокружности уретры с наличием за ней дополнительного компонента (стрелка).

Обсуждение

У 11 (37,9%, ДИ 20,2-55,6%) из 29 пациенток в сроки от 1 до 2 лет после операций, направленных на коррекцию цистоцеле и СНМ с использованием синтетических сетчатых протезов,

с впервые возникшими жалобами на боли и рези при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, терминальную гематурию (до операции данных жалоб не было), на МР-томограммах зафиксированы характерные для осложнений признаки: выявлен субстрат, приводящий к развитию ГМП, что послужило основанием для хирургического лечения. У остальных 18 (62,1%, ДИ 44,4-79,7%) пациенток также с признаками ГМП по данным МРТ признаков осложнений, связанных с мочеполовыми протезами, не получено, при оценке состояния и положения органов таза существенных отклонений от нормы не выявлено.

Тип выявленных осложнений, связанных с мочеполовыми протезами у 11 (37,9%, ДИ 20,2-55,6%) пациенток, представлен в таблице 1.

У 11 (37,9%, ДИ 20,2-55,6%) пациенток из 29 женщин, имеющих симптомы ГМП, наличие выявленных томографических признаков осложнений позволило обосновать хирургическое лечение осложнений. Метод хирургического лечения зависел от пораженного органа и положения синтетического протеза.

Таким образом, в случаях развития осложнений, связанных с мочеполовыми протезами, после хирургической коррекции цистоцеле и СНМ МРТ позволила документально подтвердить факт наличия осложнения и в 100% случаев определить их вид.

В таблице 2 представлены томографические признаки для дифференцировки типов осложнений после оперативного лечения цистоцеле и СНМ с использованием мочеполовых протезов.

Обследование 18 пациенток (62,07%, ДИ 44,4-79,7%), у которых не было получено данных об изменении формы и локализации протеза, исключило осложнения, связанные именно с имплантацией синтетического материала, что позволило продолжить консервативное лечение.

Наличие полной информации об осложнении, его виде, а также о состоянии окружающих тканей позволило в 37,9% случаев обосновать не-

Таблица 1 – Осложнения, связанные с мочеполовыми протезами

Тип осложнений, связанных с мочеполовыми протезами	Количество пациенток, n (%), ДИ)
Миграция сегмента протеза в мочевой пузырь	3 (10,3%, ДИ 0-21,4%)
Миграция сегмента протеза в мочевой пузырь с наличием конкремента	4 (13,8%, ДИ 1,2-26,3%)
Деформация и/или гофрирование протеза	3 (10,3%, ДИ 0-21,4%)
Миграция синтетического протеза в уретру	1 (3,5%, ДИ 0-10,1%)
Всего:	11

Таблица 2 – Дифференцировка видов осложнений после оперативного лечения цистоцеле и стрессового недержания мочи с использованием мочеполовых протезов и их томографические характеристики

Вид осложнения, связанного с мочеполовыми протезами	Томографические признаки
Миграция сегмента протеза в мочевой пузырь	Неравномерный магнитно-резонансный сигнал ниже задней стенки мочевого пузыря, наличие в просвете мочевого пузыря дополнительного компонента с тканевыми сигнальными характеристиками
Миграция сегмента протеза в мочевой пузырь с наличием конкремента	Наличие в просвете мочевого пузыря по ходу внутрипузырного компонента, образованного мигрировавшим протезом дополнительных включений
Деформация и/или гофрирование протеза	Деформация задней стенки и шейки мочевого пузыря за счет наличия дополнительного тканевого компонента ниже задней стенки мочевого пузыря, дополнительно признаки рецидива цистоцеле и стрессового недержания мочи
Миграция синтетического протеза в уретру	Деформация и нечеткость заднего контура уретры, с наличием за ним дополнительного компонента

обходимость хирургического лечения развившегося осложнения и выбрать метод и объем операции.

Заключение

В случаях развития осложнений, связанных с мочеполовыми протезами, МРТ позволяет документально подтвердить факт наличия осложнения и в 100% случаев уточнить вид осложнения. Это позволило в 37,9% случаев обосновать необходимость хирургического лечения развившегося осложнения и уточнить его особенности.

Литература

1. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery / B. T. Haylen [et al.] // Neurourol. Urodyn. – 2011 Jan. – Vol. 30, N 1. – P. 2–12.

2. Дивакова, Т. С. MESH-ассоциированные осложнения хирургии тазового дна / Т. С. Дивакова, Е. А. Мицкевич // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 68-й науч. сес. соотр. ун-та, Витебск, 31 янв. – 1 февр. 2013 г. / Витебский гос. мед. ун-т ; ред. В. П. Дейкало. – Витебск, 2013. – С. 108–110.
3. Хирургическое лечение генитального пролапса по технике Gynecare prolift: осложнения и результаты / А. Н. Нечипоренко [и др.] // Репродуктив. здоровье в Беларуси. – 2010. – № 1. – С. 43–49.
4. Осложнения MESH-вагинопексии: результаты многоцентрового исследования / В. И. Краснополянский [и др.] // Урология. – 2012. – № 1. – С. 29–32.
5. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence / P. Abrams [et al.] // Neurourol. Urodyn. – 2010. – Vol. 29, N 1. – P. 213–240.
6. Пушкар, Д. Ю. Ошибки и осложнения в урогинекологии / Д. Ю. Пушкар, Г. Р. Касян. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 377 с.
7. Postoperative imaging after surgical repair for pelvic floor dysfunction / G. Khatir [et al.] // Radiographics. – 2016 Jul-Aug. – Vol. 36, N 4. – P. 1233–1256.

Поступила 13.07.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Haylen BT, Freeman RM, Swift SE, Cosson M, Davila GW, Deprest J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery. Neurourol Urodyn. 2011 Jan;30(1):2-12. doi: 10.1002/nau.21036
2. Divakova TS, Mitskevich EA. MESH-associated complications of pelvic floor surgery. V: Vitebskii gos med un-t; Deikalo VP, red. Dostizheniia fundamental'noi,

klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 68-i nauch ses sotr un-ta, Vitebsk, 31 ianv – 1 fevr 2013 g. Vitebsk, RB; 2013. P. 108-10. (In Russ.)

3. Nechiporenko AN, Nechiporenko NA, Egorova TIu, Iutcevich GV. Gynecare prolift surgical treatment of genital prolapse: complications and results. Reproductiv Zdorov'e Belarusi. 2010;(1):43-9. (In Russ.)
4. Krasnopol'skii VI, Popov AA, Abramian KN, Pushkar TIu, Gvozdev MIu, Malkhasian VA, i dr. Complications of MESH Vaginopexy: Results of a Multicenter Study. Urologiia. 2012;(1): 29-32. (In Russ.)
5. Abrams P, Andersson KE, Birdier L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth international consultation

- on incontinence recommendations of the international scientific committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):213-40. doi: 10.1002/nau.20870
6. Pushkar Dlu, Kasian GR. Errors and complications in urogynecology. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2017. 377 p. (In Russ.)
7. Khatri G, Carmel ME, Bailey AA, Foreman MR, Brewington CC, Zimmern PE, et al. Postoperative imaging after surgical repair for pelvic floor dysfunction. *Radiographics.* 2016 Jul-Aug;36(4):1233-56. doi: 10.1148/rg.2016150215

Submitted 13.07.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Нечипоренко А.С. – врач-рентгенолог, Гродненская университетская клиника.

Information about authors:

Nechiporenko A.S. – roentgenologist, Grodno University Clinic.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230030, г. Гродно, б-р Ленинского комсомола, 52, Гродненская университетская клиника. E-mail: salejanna@mail.ru – Нечипоренко Анна Степановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230030, Grodno, 52 Lenin Komsomol blvd., Grodno University Clinic. E-mail: salejanna@mail.ru – Anna S. Nechiporenko.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВНУТРИКОРОНКОВОГО ОТБЕЛИВАНИЯ ДЕВИТАЛЬНЫХ ЗУБОВ

БАЙТУС Н.А.¹, НОВАК Н.В.²

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

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 94-100.

CLINICAL AND EXPERIMENTAL FEATURES OF INTRACROWN WHITENING OF DEVITAL TEETH

BAITUS N.A.¹, NOVAK N.V.²

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

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

Vestnik VGMU. 2020;19(5):94-100.

Резюме.

Целью исследования было повысить качество восстановления цветовых параметров депульпированного зуба и устранения его дисколорита после проведенного эндодонтического лечения путем рационального выбора средств и методов при проведении внутрикоронкового отбеливания девитальных зубов.

Методы исследования включали ретроспективный анализ, экспериментальные, клинические, статистические.

В результате исследования изучены распространенность изменения цвета зубов после эндодонтического лечения и частота встречаемости депульпированных зубов, несоответствующих цветовым эталонам; разработаны дополнительные оттенки к стандартной шкале VITA для определения цвета зубов; определено влияние отбеливания и последующей реминерализирующей терапии на кислотоустойчивость эмали депульпированных зубов после проведения внекоронкового отбеливания; изучены изолирующие свойства материалов, применяемых для изготовления устьевой пломбы при внутрикоронковом отбеливании зубов.

Показано преимущество использования самоадгезивного самопротравливающего композитного цемента двойного отверждения и стеклоиономерного цемента двойного отверждения, позволяющих снизить риск возникновения осложнений после внутрикоронкового отбеливания на 23,7%.

Ключевые слова: цвет депульпированных зубов, отбеливание, оптические свойства, эстетическая реставрация.

Abstract.

The aim of this study was to improve the quality of restoration of the color parameters of a devital tooth and the elimination of its discoloration after provided endodontic treatment by a rational choice of means and methods when performing intracrown whitening of devital teeth. Research methods included retrospective analysis as well as experimental, clinical, and statistical ones. As a result of the study, the prevalence of discoloration of teeth after endodontic treatment and the occurrence frequency of devital teeth that do not match the color standards have been studied, additional shades of the standard VITA scale for determining tooth color have been developed, the effect of whitening and subsequent remineralizing therapy on the acid resistance of the enamel of depulped teeth after extracrown whitening has been determined, the insulating properties of materials used for the manufacture of wellhead fillings on intracrown whitening of teeth have been studied. The advantage of using self-adhesive self-etching composite double-cured cement and glass-ionomer double-cured cement enabling the reduction of the risk of complications development after intracrown whitening by 23.7% has been shown.

Key words: color of devital teeth, whitening, optical properties, aesthetic restoration.

Все большее число пациентов при обращении к врачу-стоматологу, в первую очередь, интересуется эстетический результат проведенного лечения. Оптические характеристики зуба, которые включают цвет, степень прозрачности и блеск зубов, являются важнейшими параметрами качества изготовленных реставраций [1-2]. Тем не менее после эндодонтического лечения наблюдается изменение оттенков цвета зубов, которые, зачастую, превосходят самые темные цвета стандартной шкалы VITA, и шкала становится неинформативной при определении цвета. Восстановление утраченных цветовых параметров девитальных зубов является сложной клинической задачей для специалиста. Еще до недавнего времени методом выбора при таких ситуациях являлось изготовление металлокерамических или безметалловых коронок [3]. Для современной стоматологии одним из востребованных методов устранения возникших изменений цвета зубов служит химическое отбеливание [4-5]. Однако результат отбеливания может зависеть от многих факторов.

Окрашивание постоянных зубов может быть внешнее, внутреннее и сочетанное. Внешнее окрашивание твердых тканей зуба происходит из-за местного воздействия на них некоторых факторов, при этом хромогены располагаются непосредственно в пелликуле, на поверхности зуба. Внутреннее окрашивание и изменение цвета зуба происходят чаще всего в результате системных нарушений в организме человека. В таких случаях пигменты располагаются непосредственно в твердых тканях зуба. При определении характера изменения цвета зуба необходимо знать о механизмах окрашивания твердых тканей под воздействием экзогенных и эндогенных факторов, так как эффективность отбеливания напрямую зависит от причин, вызвавших возникновение окрашивания. Для девитальных зубов характерно несколько видов изменения цвета зуба, которое носит название дисколоритов.

Дисколорит зубов, возникший вследствие травмы или механического повреждения, обусловленный кровоизлиянием в пульпу. Инфильтрация дентина кровью – наиболее распространенная причина темного окрашивания депульпированных зубов. После механического повреждения пульпы кровь инфильтрирует дентинные трубочки, приводя к гемолизу эритроцитов и выделению гемоглобина. Далее, гемоглобин расщепляется и высвобождает железо,

которое связывается с сульфидами, образуя комплекс сульфида железа. Именно инфильтрация дентинных трубочек сульфидом железа и приводит к возникновению окрашивания зуба после кровоизлияния пульпы.

Дисколорит зубов, возникший вследствие некроза пульпы. Некротические массы погибшей пульпы, проникая в твердые ткани зуба, также могут быть причиной изменения цвета. Интенсивность окрашивания в таком случае сопоставима с продолжительностью воспалительного процесса. Чем дольше продукты распада пульпы контактируют с твердыми тканями зуба, тем сильнее дисколорит.

Дисколорит зубов, возникший вследствие гиперкальцификации дентина. При образовании избыточного количества бесструктурного заместительного дентина в пульповой камере и по стенкам корневого канала на фоне хронической травмы либо повышенной стираемости (абразивного износа) зубов также есть риск развития дисколорита. Характерной особенностью такого процесса является возникновение насыщенного желтого или слегка коричневого цвета зубов, подвергшихся стираемости. Такие зубы хорошо восстанавливают первоначальный цвет после внешнего отбеливания.

Дисколорит зубов, возникший вследствие возрастных изменений. Эта группа дисколоритов связана не с патологическими процессами, как в описанных выше группах, а является физиологическим процессом, характерным для лиц старшей возрастной группы. С возрастом происходит усиление минерализации твердых тканей зубов и уменьшение толщины эмали, что приводит к изменению цвета, блеска и прозрачности зубов. Также возрастает вероятность возникновения трещин в эмали зубов и ее инфильтрация рядом продуктов и напитков, содержащих красители.

Дисколорит зубов, обусловленный медикаментозными препаратами, применяемыми в процессе эндодонтического лечения. В процессе эндодонтического лечения стоматологи используют различные средства для девитализации пульпы, а также препараты для дезинфекции корневых каналов и материалы для их obturation и армирования. Пасты на основе гидроксида кальция и йодоформа при длительном лечении апикального периодонтита могут провоцировать окрашивание зуба в серый цвет. Препараты, в состав которых входит эвгенол, при плохой изоляции устья корневых каналов после проведения эндодонтиче-

ского лечения могут придавать оранжево-желтое окрашивание твердым тканям зуба, а лечение резорцин-формалиновым методом, как правило, приводит к окрашиванию в розовый цвет. Использование в процессе эндодонтического лечения классического серого цемента Pro Root MTA (Dentsply, Германия) из-за присутствия в нем соединений железа влечет за собой окрашивание зуба в серый, а иногда и темно-серый цвет. Серебряные штифты и металлические анкеры в корневых каналах создают серый цвет эндодонтически вылеченных зубов вследствие своего окисления.

После проведения химического отбеливания происходят и изменения в резистентности твердых тканей зубов к кариесу. Для депульпированных зубов эти процессы остаются изучены недостаточно, так же, как и вопрос о использовании материалов, применяемых для изготовления устьевых пломб при изоляции корня зуба и тканей периодонта при внутрикоронковом отбеливании [6]. Таким образом, исследование, направленное на разработку системы рационального выбора методов и средств восстановления цвета зубов после депульпирования с учетом каждой конкретной клинической ситуации, весьма актуально и сможет повысить качество выполняемых работ в терапевтической стоматологии.

Цель исследования – повысить качество восстановления цветовых параметров депульпированного зуба и устранения его дисколорита после проведенного эндодонтического лечения путем рационального выбора средств и методов при проведении внутрикоронкового отбеливания девитальных зубов.

Материал и методы

Данное исследование выполнено в 2014-2019 годах на базах кафедры терапевтической стоматологии БелМАПО и кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ, а также УЗ «Витебский областной клинический стоматологический центр» и Клиники ВГМУ. Исследование включало экспериментальную и клиническую часть.

Выявление распространенности эндодонтического лечения зубов в сегментах 1.5-2.5 и 3.5-4.5 («линия улыбки») осуществляли путем ретроспективного анализа стоматологических амбулаторных карт 560 пациентов. Анализировали число зубов, прошедших эндодонтическое лечение в сегментах зубов, входящих в «линию

улыбки» по поводу пульпита и/или апикального периодонтита.

Распространенность встречаемости оттенков депульпированных зубов, которые по степени насыщенности цвета не совпадают с оттенками цвета в шаблоне стандартной шкалы VITA, определяли у 194 зубов 190 пациентов, которые предъявляли жалобы на потемнение цвета зубов после эндодонтического лечения. Используя программу AdobePhotoshop CC, выполняли регистрацию параметров цветовых оттенков зубов из шаблона стандартной шкалы расцветок VITA, которые получали, используя цветовые режимы RGB и CMYK. Анализ полученных данных позволил разработать новые, более насыщенные по цвету эталоны оттенков и дополнить стандартную шкалу VITA.

Изменение кислотоустойчивости поверхности эмали после проведения отбеливания определяли на 50 удаленных девитальных зубах человека, изучали резистентность эмали по методу Окушко В.Р., Луцкой И.К и др. (1984), используя тест эмалевой резистентности (ТЭР). Окраску участка эмали после нанесения на него 1Н раствора соляной кислоты оценивали с помощью специальной модифицированной цветовой палитры, которая изменяла степень насыщенности цвета от 0 до 10 баллов в зависимости от интенсивности окраски. Тест эмалевой резистентности проводили на каждом зубе семикратно: до отбеливания, после отбеливания и после нанесения реминерализующего средства, так как всего на каждом исследуемом зубе выполняли 3 последовательные процедуры отбеливаниями и реминерализации.

Определение зависимости микропроницаемости отбеливающего вещества от вида материала, используемого для изготовления устьевой и временной коронковой пломб при проведении внутрикоронкового отбеливания осуществляли на 122 шлифах зубов. Оценивали степень проникновения красителя по границе изготовленной пломбы и твердых тканей зуба. Шлифы разделяли на 2 основные группы в зависимости от вида используемого корневого силера. В первую группу входили шлифы, где для obturации корневого канала зуба использовали силер на основе эвгенола, во вторую группу – на основе эпоксидной смолы. Далее каждую из групп разделяли на 4 подгруппы, в зависимости от материалов, рекомендованных для изготовления устьевых пломб: I – стеклоиономерный цемент химиче-

ского отверждения; II – цинкфосфатный цемент химического отверждения; III – самоадгезивный самопротравливающий композитный цемент двойного отверждения; IV – стеклоиономерный цемент двойного отверждения. При постановке временных коронковых пломб применяли материалы двух видов: 1 – материал на основе эвгенола и окиси цинка; 2 – стеклоиономерный цемент химического отверждения [7]. Исследование выполнено для одинакового количества изучаемых зубов с проведением балльной оценки герметичности вышеперечисленных материалов.

В качестве препарата, используемого для проведения внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов, использовали отбеливающий гель, содержащий 35% раствор перекиси водорода «Opalescence Endo» («Ultradent Products», США).

Статистическую обработку полученных результатов исследования по всем разделам выполняли с помощью компьютерной системы «Windows 7» и программ Microsoft Excel, StatSoft Statistica Trial 10.0.

Для статистического анализа полученных результатов исследования формировали выборки различного объёма, с попарно связанными вариантами. Для статистической обработки данных применяли совокупность методов параметрической и непараметрической статистики. Множественные сравнения выборочных распределений признаков, выраженных в количественной шкале, и определение статистической зависимости в группах изучали с помощью корреляционного анализа Спирмена и рангового дисперсионного анализа Фишера. Выявление различий в группах и сравнение данных проводили с помощью теста Вилкоксона. Сравнение независимых групп и проведение попарных сравнений всех групп выполняли, применяя Kruskal-Wallis и Dunn's тесты [8].

Результаты и обсуждение

Проанализировав данные из 560 амбулаторных карт, установили, что распространённость эндодонтического лечения зубов в «линии улыбки» в клиническом анамнезе стоматологических заболеваний в сегментах от 1.5 по 2.5 зуб и от 3.5 по 4.5 зуб составляет в возрастной группе 18-24 года – 5,0%, 25-34 года – 12,5%, 35-44 года – 31,3%, 45-54 года – 57,5%, 55-64 года – 63,5%, 65-74 года – 72,5% и в возрастной группе 75 лет и более – 75,0% соответственно. Таким образом,

можно утверждать о достаточно высокой распространенности пульпитов и апикальных периодонтитов зубов в «линии улыбки» среди населения г. Витебска по данным ретроспективного анализа. Изменение цвета зубов после эндодонтического лечения выявлены у 58,4% зубов [9].

Анализ данных по определению цвета девитального зуба показал, что в 47,4% случаев при идентификации цвета у 194 зубов с изменениями цвета, возникшими после эндодонтического лечения, регистрация их исходного цвета была невозможна, поскольку в стандартной шкале отсутствуют соответствующие эталоны. Из-за степени интенсивности и насыщенности цвета девитальных зубов, которые отличаются от витальных, возникает необходимость использования добавленных нами эталонов к шкале VITA для определения цвета. После внесенных дополнений в стандартную шкалу расцветок VITA в цветовой группе А к стандартным цветовым оттенкам зубов А1, А2, А3, А3,5 и А4 были добавлены оттенки А5 и А6 (рис. 1).



Рисунок 1 – идентификация оттенков цвета девитального зуба при использовании дополнительных эталонов к шкале VITA.

К цветовой группе В с основными стандартными цветовыми оттенками зубов В1, В2, В3, В4 были добавлены оттенки В5 и В6. Цветовая группа С со стандартными цветовыми оттенками зубов С1, С2, С3, С4 была дополнена оттенками С5 и С6. Цветовая группа D шкалы VITA со стандартными цветовыми оттенками зубов D2, D3, D4 получила оттенки D5 и D6. Проведенный анализ изменения цвета девитальных зубов с применением разработанных нами новых дополнительных эталонов цвета к стандартной шкале VITA показал, что наибольшую распространен-

ность имеют оттенки из групп A5 16,3% (95%ДИ – [11,9, 22,4]); B4 14,1% (95%ДИ – [9,7, 19,5]); C5 16,3% (95%ДИ – [11,9, 22,4]); D6 15,2% (95%ДИ – [10,6, 20,7]) [10, 11]. Использование специалистами стоматологами шкалы VITA, дополненной новыми оттенками, в своей клинической практике позволяет определять оттенки цвета измененных после эндодонтического лечения зубов, а также проводить оценку эффективности выполненного отбеливания либо эстетического лечения любого вида.

Полученные результаты определения зависимости микропроницаемости отбеливающего вещества от вида использованного материала при изготовлении устьевой и временной коронковой пломб показали, что стеклоиономерный цемент двойного отверждения и самоадгезивный самопротравливающий композитный цемент двойного отверждения при условии запломбированного корневого канала зуба материалом на основе эвгенола уменьшают шанс проникновения отбеливающего вещества в устьевую область корневого канала в 5,24 и в 7,04 раза по сравнению с цинкфосфатным цементом химического отверждения ($p < 0,05$). Применение стеклоиономерного цемента химического отверждения при условии запломбированного корневого канала материалом на основе эпоксидной смолы в 4,06 раза увеличивает шанс эффективности изоляции и герметичности устьевой области корня зуба по сравнению с цинкфосфатным цементом химического отверждения ($p < 0,05$) (рис. 2).



Рисунок 2 – оценка микропроницаемости проникновения красителя в зависимости от вида устьевой пломбы: 1 – запломбированный корневой канал; 2 – изолирующая устьевая пломба; 3 – краситель в твердых тканях зуба.

При оценке изолирующих свойств временной пломбы, которая предназначена для изоляции отбеливающего геля в коронке зуба, во всех исследуемых группах материал на основе эвгенола был негерметичен, его применение приводило к проникновению отбеливающего вещества в ротовую полость и повреждению тканей периодонта. Использование стеклоиономерного цемента химического отверждения в качестве устьевой пломбы продемонстрировало хорошие изолирующие свойства. С помощью логистической регрессии провели анализ результатов отношения шансов и выявили, что при использовании стеклоиономерного цемента химического отверждения для изоляции устья шанс проникновения отбеливающего средства в твердые ткани зуба и корневой канал не более чем на 1/4 толщины стенки корня зуба по оценочной шкале был равен более чем $1,89 \times 10^9$ по сравнению с материалом на основе эвгенола ($p < 0,05$).

Результаты определения влияния внекоронкового отбеливания и последующей реминерализации на кислотоустойчивость эмали девитальных зубов позволили установить, что выполнение внекоронкового отбеливания измененных в цвете эндодонтически леченных зубов вызывает деминерализацию поверхностных слоев эмали. Также выявлено, что при первоначально высоких показателях кариесрезистентности эмали (ТЭР=1-2 балла) и условии обязательного выполнения реминерализации после каждого сеанса отбеливания, лишь после третьей процедуры отбеливания наблюдались признаки деминерализации со значениями умеренной кислотоустойчивости (ТЭР=4-5 баллов) ($p < 0,01$). У девитальных зубов с пограничным значением высокой (ТЭР=3 балла) и с умеренной кислотоустойчивостью (ТЭР=4-5 баллов) снижение до умеренной и до низкой в первом и во втором случаях происходило уже после второй процедуры отбеливания ($p < 0,01$) [12] (рис. 3).

Ранговый дисперсионный анализ подтвердил достоверное увеличение кислотовосприимчивости эмали депульпированных зубов после отбеливания и снижение кислотовосприимчивости после реминерализации [13].

Определена основная группа осложнений, возникновение которых при проведении внутрикоронкового отбеливания произошло до внедрения предложенных нами рекомендаций. Так, проникновение отбеливающего вещества в полость рта было выявлено в 7,2%; наружная и внутрен-

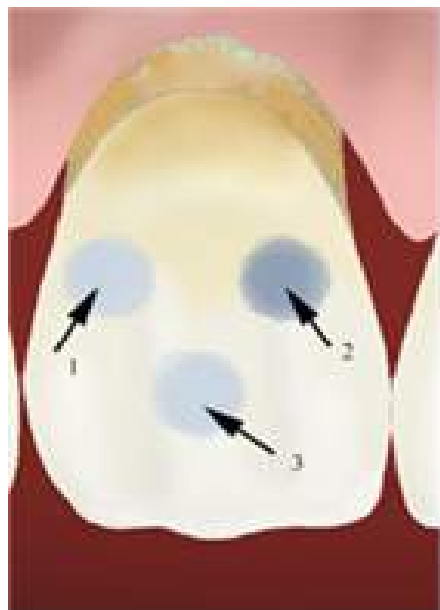


Рисунок 3 - зоны зуба для проведения ТЭР теста на удаленных зубах: 1 – до проведения отбеливания; 2 – после проведения отбеливания; 3 – после реминерализующей терапии.

ная резорбция корня – в 6,2%; выпадение временной коронковой пломбы – в 5,2%; воспаление тканей периодонта – в 4,1%; фрактура коронковой части зуба – в 1,0% из исследуемых 97 зубов 95 пациентов. При использовании разработанных нами рекомендаций по проведению внутрикоронкового отбеливания девитальных зубов для равной по количеству зубов и пациентов выборке осложнений не отмечено.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при определении цвета депульпированного зуба, отличающегося от соседнего витального более темным цветом с низким уровнем светлоты, специалистам стоматологам рекомендовано использовать разработанные нами дополнительные эталоны к стандартной шкале VITA для более эффективного определения цвета до и после отбеливания или другого эстетического лечения. При проведении внутрикоронкового отбеливания измененного в цвете эндодонтически леченного зуба в качестве изолирующей устьевой пломбы мы рекомендуем использовать самоадгезивный самопротравливающий композитный цемент двойного отверждения или стеклоиономерный цемент двойного отверждения, в качестве временной коронковой

пломбы – стеклоиономерный цемент химического отверждения. Для повышения кислотоустойчивости эмали депульпированного зуба следует применять реминерализующие средства после каждого этапа отбеливания. В случае же неэффективности эстетического отбеливания показаны цветнейтрализующие виниры. Внедрение предложенных нами рекомендаций по проведению отбеливания позволяет сократить вероятность развития осложнений после внутрикоронкового отбеливания на 23,7% (95%ДИ – [18,8, 29,2]) по сравнению с традиционными материалами и средствами лечения.

Литература

1. Грисимов, В. Н. Глянец и цвет реставрации / В. Н. Грисимов, Ж. П. Хиора // Эстет. стоматология. – 2015. – № 1/2. – С. 75–79.
2. Мазур, И. П. Коррекция цвета твердых тканей зубов при дисколорите / И. П. Мазур, С. В. Хлебас // Современ. стоматология. – 2015. – № 5. – С. 9–13.
3. Климко, К. А. Возможности применения композиционных 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.
4. Деньга, О. В. Биофизические и оптические параметры ротовой жидкости и твердых тканей зубов при их отбеливании / О. В. Деньга, О. В. Непряхина, Э. М. Деньга // Мед. новости. – 2015. – № 1. – С. 60–62.
5. Bansal, R. Smile Enhancement with Professional Tooth Whitening / R. Bansal, A. Puneet, S. Nalini // Heal. Talk. – 2010 Nov-Dec. – Vol. 3, N 2. – P. 45–46.
6. Максимовский, Ю. М. Современные пломбировочные материалы в клинической стоматологии / Ю. М. Максимовский, Т. В. Ульянова, Н. В. ЗаблOCKая. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 48 с.
7. Новак, Н. В. Изолирующие свойства устьевой пломбы при внутрикоронковом отбеливании зубов / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 113–119.
8. Agresti, A. Approximate is better than “exact” for interval estimation of binomial proportions / A. Agresti, B. A. Coull // Am. Stat. – 1998 May. – Vol. 52, N 2. – P. 119–126.
9. Байтус, Н. А. Распространенность эндодонтического лечения передней группы зубов / Н. А. Байтус // Стоматолог. – 2015. – № 3. – С. 55–60.
10. Новак, Н. В. Частота встречаемости оттенков депульпированных зубов с применением дополнительных эталонов к шкале VITA / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 92–98.
11. Новак, Н. В. Особенности определения оттенков цвета депульпированных зубов / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 196–204.
12. Новак, Н. В. Экспериментальное исследование кариес-резистентности эмали зубов после отбеливания и реми-

нерализации / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Вестн. ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 87–92.
13. Новак, Н. В. Кислотоустойчивость эмали зубов после

проведения отбеливания и реминерализации / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Стоматолог. – 2016. – № 1. – С. 60–62.

Поступила 02.07.2020 г.
Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Grismov VN, Khiora ZhP. The gloss and color of the restoration. *Estet Stomatologiya*. 2015;(1-2):75-9. (In Russ.)
2. Mazur IP, Khlebas SV. Correction of the color of hard tissues of teeth with discoloration. *Sovremen Stomatologiya*. 2015;(5):9-13. (In Russ.)
3. Klimko KA, Naumovich SA. Possibilities of using composite materials for large restorations as an alternative to prosthetic constructions, implications for occlusion and the temporomandibular joint. *Sovremen Stomatologiya*. 2017;(1):12-6. (In Russ.)
4. Denga OV, Nepriakhina OV, Denga EM. Biophysical and optical parameters of the oral fluid and hard tissues of teeth during their whitening. *Med Novosti*. 2015;(1):60-2. (In Russ.)
5. Bansal R, Puneet A, Nalini S. Smile Enhancement With Professional Tooth Whitening. *Heal Talk*. 2010 Nov-Dec;3(2):45-6.
6. Maksimovskii IuM, Ulianova TV, Zablotskaia NV. Modern filling materials in clinical dentistry. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2008. 48 p. (In Russ.)
7. Novak NV, Baitus NA. Isolating properties of mouth fillings for intracoronar teeth whitening. *Vestn VGMU*. 2017;16(2):113-9. (In Russ.)
8. Agresti A, Coull BA. Approximate is better than «exact» for interval estimation of binomial proportions. *Am Stat*. 1998 May;52(2):119-26. doi: 10.2307/2685469
9. Baitus NA. The prevalence of endodontic treatment of the anterior group of teeth. *Stomatolog*. 2015;(3):55-60. (In Russ.)
10. Novak NV, Baitus NA. Frequency of occurrence of shades of pulped teeth using additional standards to the VITA scale. *Vestn VGMU*. 2017;16(6):92-8. (In Russ.)
11. Novak NV, Baitus NA. Features of determining the shades of the color of pulped teeth. *Stomatologiya Estetika Innovatsii*. 2019;3(2):196-204. (In Russ.)
12. Novak NV, Baitus NA. Eksperimental'noe issledovanie kariesrezistentnosti emali zubov posle otbelivaniia i remineralizatsii. *Vestn VGMU*. 2016;15(2):87-92. (In Russ.)
13. Novak NV, Baitus NA. Acid resistance of tooth enamel after bleaching and remineralization. *Stomatolog*. 2016;(1):60-62. (In Russ.)

Submitted 02.07.2020
Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Байтус Н.А. – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-5815>;
Новак Н.В. – д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

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

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 41, к. 3, кв. 106. E-mail: nina.belarus@mail.ru – Байтус Нина Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 41-3 Pravdy str., 106. E-mail: nina.belarus@mail.ru – Nina A. Baitus.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ

АДАМЕНКО Г.В., НОВИЦКАЯ В.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 101-107.

THE PECULIARITIES OF PHARMACEUTICAL CONSULTING WHEN REALIZING DIETARY SUPPLEMENTS AND SPECIALIZED PRODUCTS

ADAMENKO G.V., NOVITSKAYA V.A.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(5):101-107.

Резюме.

С каждым годом значимость фармацевтического консультирования при реализации товаров аптечного ассортимента покупателю увеличивается. Одной из составляющей этого ассортимента, набирающей всё большую популярность среди населения, являются биологически активные добавки к пище и специализированные продукты. Однако этот товар имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при реализации пациенту. Целью работы является выделение особенностей и разработка алгоритма фармацевтического консультирования при реализации биологически активных добавок к пище и специализированных продуктов, а также сравнение консультирования в Республике Беларусь с консультированием в других странах. В результате работы были выделены основные пункты, на которые необходимо ориентироваться при построении алгоритмов фармацевтического консультирования биологически активных добавок к пище и специализированных продуктов.

Ключевые слова: биологически активные добавки к пище, специализированные продукты, фармацевтическое консультирование, алгоритм фармацевтического консультирования, фармацевтическая помощь.

Abstract.

Every year the importance of pharmaceutical consulting on the realization of any goods of the pharmacy range to the buyer is growing. One of the components of this assortment, which is gaining more and more popularity among the population, is dietary supplements and specialized products. However, this product has its own peculiarities that must be taken into account when selling it to a patient. The purpose of this article is to distinguish these special features and work out an approximate algorithm for pharmaceutical consulting in the implementation of dietary supplements and specialized products by reviewing various studies on this topic, and also to compare the procedure of the consulting in the Republic of Belarus with that in other countries. As a result of this work, it has been concluded that there is a need for legislative approval of pharmaceutical consulting as a function performed by a pharmacist, and the use of foreign experience to provide pharmacy services to the population in our country at a new, more modern level. The main points to be oriented to while constructing the algorithms of pharmaceutical consulting of dietary supplements and specialized products have also been allotted to.

Key words: dietary supplements, specialized products, pharmaceutical consulting, algorithm of pharmaceutical consulting, pharmaceutical care.

Биологически активные добавки (БАД) к пище являются на сегодняшний день не полностью изученной категорией товаров аптечного ассортимента. Имеется большое количество определений и классификаций данному продукту, однако к единой системе ни одна страна мира ещё не пришла. Наряду с этим, количество новых БАД к пище возрастает с каждым годом, многие производители стремятся зарегистрировать свой продукт именно в качестве БАД к пище, в связи с меньшими затратами на регистрацию и большими возможностями распространения. Однако основные компоненты биологически активных добавок к пище могут ничем не отличаться от лекарственных средств, выпускаются в тех же лекарственных формах. Тем не менее БАД к пище, согласно официальной информации, лекарственными средствами не являются. Однако безрецептурный отпуск делает БАД к пище ещё более привлекательными в глазах посетителей аптек. Нет и какого-либо единого перечня зарегистрированной продукции этой категории в нашей стране [1, 2].

Целью данной работы является выявление основных особенностей при разработке алгоритмов фармацевтического консультирования при реализации БАД к пище и специализированных продуктов.

Материал и методы

Для выполнения данных задач был проведён анализ литературных источников, а также применён аналитический метод и метод сравнения.

Результаты

В Республике Беларусь фармацевтическое консультирование находится на начальной стадии развития, по сравнению со многими зарубежными странами. В должностные обязанности провизора в Республике Беларусь, согласно Единому квалификационному справочнику должностей служащих, входит лишь информирование врачей о новых лекарственных средствах и консультирование пациентов по поводу применения лекарственных средств, правил их хранения [3].

В Надлежащей аптечной практике в пункте 45 также указывается, что гражданин имеет право получить от специалиста информацию о медицинском применении лекарственных средств

и использовании изделий медицинского назначения, товаров аптечного ассортимента. В пункте 58 говорится также о том, что в случае отсутствия в аптеке лекарственного средства или психотропного вещества, выписанных под конкретным торговым названием, фармацевтический работник может с согласия покупателя заменить его другим торговым названием с учётом соответствия его международному непатентованному наименованию, за исключением ЛС и психотропных веществ, выписанных бесплатно и на льготных условиях [4].

Таким образом, функции провизора и фармацевта сведены до элементарной реализации лекарственного средства без возможности ориентирования пациента в широком аптечном ассортименте ЛС безрецептурного отпуска. Все составленные алгоритмы фармацевтического консультирования различными специалистами нашей страны в области фармации не имеют утверждения на законодательном уровне или утверждены на уровне стандартных операционных процедур.

В сравнении с этим, особое положение в здравоохранении имеют фармацевты Великобритании. После прохождения специального курса обучения по фармакологии и терапии в объёме 25 дней теоретических и 12 дней практических они имеют право выписывать рецепты. Однако возможно это лишь в соответствии с планом хронического лечения, который составляется лечащим врачом. Перечень выписываемых лекарственных средств для них также ограничен. Дополнительно в большинстве аптек также есть кабинеты для консультирования. В Германии за консультацию при реализации рецептурного лекарственного средства провизор получает вознаграждение в размере 8,35 евро. Кроме того, в таких странах как Италия, Испания, Латвия, Великобритания в аптеках возможно осуществление медицинских услуг. Например, проведение анализа на ВИЧ/СПИД, измерение артериального давления, уровня глюкозы в крови, а также гемоглобина и холестерина. В нашей же стране из фармацевтических услуг оказывается в основном лишь измерение артериального давления и вводится самими аптеками добровольно в целях улучшения обслуживания и увеличения престижа организации.

В США провизоры могут провести консультирование по вопросам диетического питания, осуществить вакцинацию против гриппа и некоторые косметические процедуры. Также в

Штатах активно обсуждается вопрос о введении телефонных фармацевтических консультаций. Внедрение такого способа фармацевтической помощи аргументируется снижением затрат на здравоохранение. Кроме того, в Квинсленде была проведена телеконсультация по вопросам дерматологических заболеваний, причём мнение фармацевтов в этом вопросе во многом сходилось с мнением врачей, что позволяет задуматься о перспективности использования современных технологий.

В Женеве, Монреале, Лиссабоне и многих других городах ведётся активная работа по координации деятельности врачей и провизоров. Она заключается в отслеживании побочных эффектов лекарственных средств, назначаемых врачом, участии в экспериментах по улучшению качества лечения того или иного заболевания, выявлении заболеваний у населения, создании коллегиальных планов лечения и т.д.

В Японии существует должность школьного фармацевта, который консультирует детей и подростков: даёт ученикам советы по применению ЛС, пропагандирует здоровый образ жизни.

В Российской Федерации введён Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 33.05.01 «Фармация». В нём чётко регламентируется, что в компетенции выпускаемых специалистов входит и оказание консультативной помощи как медицинским работникам, так и пациентам, а при прохождении аккредитации такие специалисты сдают навыки по оказанию фармацевтического консультирования. Таким образом, в данной стране внедрение фармацевтической помощи начинается с самого начального уровня – ещё при обучении [5, 6].

В соответствии с новым типовым учебным планом по специальности 1-79 01 08 «Фармация» в Беларуси была увеличена продолжительность занятий по клинической фармакологии, а также время фармакологической практики, введены такие дисциплины, как «Основы фармакоэкономики», «Фармакоэпидемиология», «Фармацевтическая помощь», «Фармацевтическая разработка с основами биофармации», «Управление и экономика фармацевтического предприятия». Всё это сделано с целью вывести белорусского провизора на новый уровень [6, 7].

Однако, несмотря на введение дополнительных дисциплин и увеличение часов изучения клинической фармакологии, осуществлением

грамотного фармацевтического консультирования многие специалисты пренебрегают, что было доказано в исследовании Янушевской А.В., Ищенко И.Д. и Годовальникова Г.В. Методом «тайного покупателя» было опрошено 40 работников аптек города Минска и показано игнорирование специалистами этапов уточнения симптомов, угрожающих жизни пациента, выяснения возможных причин заболевания [8].

Одной из категорий аптечного товара являются биологически активные добавки к пище, которые, не являясь лекарственными средствами, всё же имеют определённый терапевтический эффект и соответствующую опасность при нерациональном применении.

Согласно социологическому исследованию часто покупка БАД к пище относится к импульсивной. Они приобретаются в дополнение к основному лечению. К факторам, влияющим на выбор марки БАД к пище потребителем, относятся цена (44%), рекомендация врача (22%), консультация продавца (13%), отечественный или импортный производитель (7%), информированность упаковки (5%), её удобство (4%) и красочность (2%) [9].

Посетители аптек привыкли доверять провизору не меньше, а порой и больше, чем врачу, в связи с чем актуально построение алгоритмов реализации биологически активных добавок к пище и специализированных продуктов.

Во-первых, для реализации БАД, как и для реализации лекарственного средства, должно быть определённое основание. То есть нельзя отпускать его посетителям аптеки в отсутствии имеющихся на это причин. Для начала стоит проанализировать фактическое питание и на основании этого выяснить состояние пищевого статуса посетителя. Для этого достаточно узнать об обычном рационе человека, степени его активности и соотнести это с индивидуальной потребностью, рассчитать его индекс массы тела. Всё это вполне реально в условиях аптеки при фармацевтическом консультировании. Кроме того, во многих странах Европы в аптеках возможно определение различных биохимических параметров, например, уровня глюкозы в крови, что делает фармацевтическое консультирование по вопросам безопасности и рациональности применения БАД к пище ещё более точным.

Во-вторых, если рекомендация применения БАД к пище обоснована, то следующим этапом будет выбор адекватной добавки, что про-

изводится с учётом проведённого анализа. Чаще всего выпускаемые БАД являются многокомпонентными продуктами, поэтому надо с особой тщательностью анализировать их составы, ведь вполне возможно, что вследствие неправильно подобранной БАД к пище можно в условиях дефицита одного компонента создать проблему избыточного потребления другого. Следовательно, очень важно при отпуске обращать внимание на заболевания, рацион питания, возраст человека.

В-третьих, как и в случаях с ЛС, всегда необходимо помнить об аллергиях, возможном взаимодействии как с пищей, так и с ЛС каких-либо составляющих пищевого рациона [2]. Особенно это актуально для БАД к пище растительного происхождения, у которых недостаточно изучены фармакодинамика и фармакокинетика. Основная проблема в этом случае – влияние на метаболизм, всасывание и выведение из организма лекарственных средств. При этом было отмечено, что большая часть побочных эффектов вызывали БАД к пище, содержащие микроэлементы, зверобой, гинкго билоба, эхинацею, лён, а наибольшая частота случаев взаимодействия БАД растительного происхождения отмечается при их совместном употреблении с инсулином, варфарином, дигоксином и тиклопидином. Чаще всего встречались побочные эффекты со стороны ЖКТ, нервной и мочеполовой систем.

Можно составить целый список потенциально опасных БАД к пище растительного происхождения, при реализации которых провизор обязан акцентировать внимание посетителей на осторожность при применении. Например, гинкго билоба, используемый для улучшения мозгового кровообращения, но, кроме этого, обладающий антиагрегантным действием. Длительное применение экстракта кава-кава способно вызывать зависимость, а в сочетании с алпразолом были описаны случаи развития прекоматозного состояния. Даже такие известные и повсеместно применяемые растения, как магнолия или ива могут нести в себе определённую опасность. Первую используют в добавках для похудения, которые в итоге могут вызвать почечную недостаточность, а применение коры второй способно привести к синдрому Рея, язвам желудка и мёртворождению [10].

При совместном приёме валерианы с алпразолом или фенобарбиталом увеличивается риск угнетения центральной нервной системы. Взаимодействие дигоксина с боярышником по-

вышает токсичность первого. Добавки, содержащие чесночное масло, зверобой, женьшень, гинкго двулопастный, нежелательно совмещать с мидазоламом и кофеином из-за метаболического взаимодействия и изменения концентрации веществ в сыворотке крови [11].

Определённый риск имеется и при использовании, например, добавок с L-триптофаном. Зафиксированы случаи возникновения эозинофильно-миалгического синдрома на фоне их применения [10].

В-четвёртых, провизор обязан обращать внимание и на противопоказания любого продукта. Например, в случае повышенной нервной возбудимости запрещено рекомендовать посетителю адаптогенную добавку. В таких ситуациях верным средством будут седативные БАД к пище. Также к противопоказаниям относятся декомпенсированные заболевания сердца, ожирение, гипертензию, бессонницу, жаркую погоду. С осторожностью стоит принимать данные БАД к пище беременным и детям [12]. Не стоит совместно принимать сразу несколько адаптогенов, в конечном итоге это приведёт скорее к снижению эффекта, чем к его потенцированию [13].

Девочкам в течение всего детства противопоказан женьшень, а хмель не назначают до полового созревания. Не рекомендован продолжительный приём мяты перечной, пустырника сердечного, входящих в состав успокоительных сборов и настоек [14, 15].

Мяту не стоит рекомендовать также и детям до 1 года, аллергикам. Она способна вызывать бронхоспазм, остановку дыхания [15].

Стоит помнить, что добавки, содержащие зверобой, противопоказаны людям с биполярным расстройством. При их приёме с синтетическими антидепрессантами может развиваться серотонинергический синдром [16]. Кроме того, зверобой является рекордсменом по лекарственным взаимодействиям – до 147 выявленных сочетаний. Среди несовместимых ЛС находятся бензодиазепины, амиодарон, блокаторы кальциевых каналов, морфин, гликлазид, ивабрадин, лоперамид, омепразол, ондансетрон и другие. Поэтому в качестве успокоительной добавки его следует предлагать с осторожностью [11].

Осторожно следует принимать экстракты черники людям, параллельно принимающим пероральные сахароснижающие и уменьшающие свёртываемость крови лекарственные средства, так как добавки черники также имеют гипогли-

кемическую и антиагрегантную активность, что впоследствии может привести к усилению действия ЛС [17].

Корень солодки противопоказан группе людей, имеющих в анамнезе гипертензию, цирроз печени, гипокалиемию, холестаз, почечную недостаточность, а также беременным и лицам, применяющим сердечные гликозиды и диуретики (за исключением калийсберегающих). Объясняется это тем, что сапонины оказывают раздражающее воздействие на желудочно-кишечный тракт, что может приводить к диарее с сопутствующей ей потерей ионов калия при накоплении ионов натрия, задержке жидкости и, как следствие, появлению отёков и повышению артериального давления. Кроме того, глицирризиновая кислота способна угнетать фермент, превращающий активный кортизол в кортизон, что дополнительно приводит к таким нежелательным эффектам, как нарушение сердечной деятельности, ретинопатия, мышечная слабость, энцефалопатия [14, 18].

При реализации БАД к пище и специализированных продуктов провизор всегда должен освещать перечисленные ниже аспекты.

Грамотный и ответственный специалист обязан делать акцент на том, что покупаемая БАД к пище не является лекарственным средством и используется в качестве дополнения к основному лечению.

Кроме того, не стоит забывать о лишнем упоминании того, чтобы человек не принимал один нутриент в очень больших дозах и не отклонялся от рекомендованного ему курса [2, 19, 20].

Что же касается специализированных продуктов, то консультирование при их реализации также имеет свои особенности. Рассмотрим их на примере специализированных продуктов для детского питания. Особое внимание следует уделить питанию детей в возрасте от 0 до 3, так как неправильно подобранный рацион в этот период способен привести к возникновению проблем со здоровьем не только в ближайшие несколько лет, но и дальнейшей взрослой жизни. Продукты детского питания, реализуемые в аптеке, могут быть условно поделены на 3 категории: заменители женского молока, продукция прикорма и специализированные продукты лечебного питания. Каждая такая группа может разветвляться на подгруппы. Например, молочные смеси для здоровых детей, для недоношенных или для диетического питания, производящиеся на основе белков сои, гидролизованного белка, козьего молока.

Пищевую продукцию прикорма также можно разделить в зависимости от состава на фруктовые и овощные соки, пюре, прикорм на основе зерна, мяса и рыбы. Специализированные продукты могут вводиться в рацион ребёнка, лишь начиная с определённого периода, о чем при реализации такого продукта должен знать провизор [21].

Заключение

В результате проведённого анализа можно сделать следующие выводы:

1. Для повышения качества фармацевтического консультирования можно руководствоваться зарубежным опытом.

2. Необходимо внедрение на законодательном уровне алгоритмов фармацевтического консультирования при реализации различных товаров аптечного ассортимента, в том числе и биологически активных добавок к пище и специализированных продуктов.

3. К особенностям формирования алгоритмов фармацевтического консультирования БАД к пище и специализированных продуктов относятся:

- обращение внимания специалистом на актуальность приёма БАД к пище, влияние пола, возраст, режим питания для отдельных групп БАД к пище и продуктов специализированного питания; возможность взаимодействия компонентов продукта с лекарственными средствами, принимаемыми в качестве основной терапии, противопоказания, что особенно актуально для растительных компонентов;

- учёт многокомпонентности многих БАД к пище;

- акцентирование внимания на том, что данный продукт не является лекарственным средством, однако при избыточном применении, замене основной терапии на его приём может привести к серьёзным последствиям для здоровья пациента;

- разъяснение пациенту, что БАД к пище и специализированные продукты не являются более безопасными средствами по сравнению с лекарственными средствами;

- предостережение посетителей аптеки от избыточного применения БАД к пище.

Литература

1. Лин, А. А. Фармацевтический рынок: сегмент биологически активных добавок / А. А. Лин, Б. И. Соколов, А. С.

- Орлов // Проблемы современ. экономики. – 2014. – № 3. – С. 297–302.
2. Петров, В. А. Основные проблемы, ассоциируемые с производством, оборотом и применением биологически активных добавок к пище (БАД) и пути их решения / В. А. Петров, А. А. Важнина, А. В. Посохова // Здоровье. Мед. экология. Наука. – 2015. – № 4. – С. 89–95.
3. ЕКСД [Электронный ресурс] : Единый квалификационный справочник должностей служащих / М-во труда и соц. защиты Респ. Беларусь. – Электрон. текстовые данные. – Минск : Амалфея, 2015. – Загл. с тит. экрана. – Системные требования: Windows 2000/XP/7. – Вып. 25: Должности служащих, занятых в здравоохранении и предоставлении социальных услуг, фармацевтической деятельностью. – (1,17 Мб). – 2015. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
4. Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 27 дек. 2006 г., № 120 : в ред. постановления М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 4 февр. 2016 г., № 9 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система : Беларусь [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2020.
5. Соболева, М. С. Мировая практика осуществления профессиональных функций фармацевтических работников / М. С. Соболева, И. В. Майорова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 6. – С. 152–157.
6. Эльяшевич, Е. Г. Новые функции провизора на современном этапе развития фармации / Е. Г. Эльяшевич // Вест. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 6–11.
7. Дейкало, В. П. Сравнительная характеристика образовательных стандартов высшего образования по специальности «Фармация» Республики Беларусь и Российской Федерации / В. П. Дейкало, Н. Ю. Коневалова, В. В. Кугач // Вест. фармации. – 2012. – № 2. – С. 62–66.
8. Янушевская, А. В. Разработка алгоритма фармацевтического консультирования пациентов при реализации безрецептурных лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы / А. В. Янушевская, И. Д. Ищенко, Г. В. Годовальников // ВГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. тр. / под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск : ВГМУ, 2019. – Вып. 9. – С. 383–389.
9. Крылов, А. В. Место продажи. Подсказки «немного продавца» / А. В. Крылов, Р. А. Ефимов // Упр. каналами дистрибуції. – 2006. – № 1. – С. 44–53.
10. Львова, Л. БАДы и лекарственные средства / Л. Львова // Фармацевт Практик. – 2013. – № 9. – С. 44–45.
11. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review / H.-H. Tsai [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2012 Nov. – Vol. 66, N 11. – P. 1056–1078.
12. Фитокоррекция заболеваний нервной системы (обзор литературы) / И. П. Убеева [и др.] // Вестн. Бурят. гос. ун-та. – 2013. – № 12. – С. 7–10.
13. Тимофеев, Н. П. Сравнительная активность и эффективность растительных адаптогенов (мини-обзор) / Н. П. Тимофеев // Новые и нетрадицион. растения и перспективы их использования. – 2016. – № 12. – С. 502–505.
14. Безопасность применения лекарственных растительных препаратов: лекарственные растения с гормональной активностью / Е. В. Ших [и др.] // Вед. НЦЭСМП. – 2013. – № 3. – С. 49–52.
15. Файзуллина, Р. А. Возможности фитотерапии в педиатрической практике / Р. А. Файзуллина, Е. А. Самороднова, Н. К. Шошина // Практик. медицина. – 2009. – № 7. – С. 84–88.
16. Табеева, Г. Р. Место растительных природных препаратов при лечении депрессии: эффективность и безопасность / Г. Р. Табеева, Ю. Э. Азимова // Consilium Medicum. – 2008. – № 2. – С. 129–133.
17. Лекарственные средства на основе черники в современной офтальмологии / Г. Г. Воронов и др. // Междунар. обзоры: клин. практика и здоровье. – 2014. – № 4. – С. 130–138.
18. Крючко, Т. А. Эффективность и опыт использования фитотерапии при кашлевом синдроме у детей / Т. А. Крючко, Ю. А. Вовк, О. Я. Ткаченко // Здоров'я України. – 2014. – Листопад. (№ 21). – С. 24–26.
19. Ибрагимова, Г. Я. Организация фармацевтической помощи при решении проблем избыточной массы тела у населения / Г. Я. Ибрагимова, Р. Ю. Хасанова // Сечен. вестн. – 2017. – № 4. – С. 63–69.
20. Редькин, Р. БАД: еда или лекарство? / Р. Редькин // Фармацевт Практик. – 2013. – № 5. – С. 14–15.
21. Малеева, Т. Л. Формирование группировки продуктов детского питания, требующих фармацевтического консультирования при их выборе и отпуске из аптечных организаций / Т. Л. Малеева // Мед. альм. – 2018. – № 6. – С. 165–170.

Поступила 10.07.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Lin AA, Sokolov BI, Orlov AS. Pharmaceutical market: biologically active additives segment. Problemy Sovremen Ekonomiki. 2014;(3):297-302. (In Russ.)
2. Petrov VA, Vazhenina AA, Posokhova AV. The main problems associated with the production, circulation and use of biologically active food additives (BAA) and ways to solve them. Zdorov'e Med Ekologiya Nauka. 2015;(4):89-95. (In Russ.)
3. M-vo truda i sots zashchity Resp Belarus'. EKSД [Elektronnyi resurs]: Unified qualification directory of employee positions. Elektron tekstovye dannye. Minsk, RB: Amalfeia; 2015. Zagl s tit ekrana. Sistemye trebovaniia: Windows 2000/XP/7. Vyp 25: Positions of employees engaged in health care and social services, pharmaceutical activity. (1,17 Mb). 2015. 1 elektron opt disk (CD-ROM). (In Russ.)
4. On approval of Good Pharmacy Practice: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 27 dek 2006 g, № 120: v red postanovleniia M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 4 fevr 2016 g, № 9. V: OOO Professional'nye pravovye sistemy. Biznes-info. Analiticheskaia pravovaiia sistema: Belarus' [Elektronnyi resurs]. Minsk, 2020. (In Russ.)
5. Sobleva MS, Maiorova IV. World practice of performing professional functions of pharmaceutical workers. Zdorov'e Obrazovanie v KhKhI veke. 2017;19(6):152-7. (In Russ.)
6. Eliashevich EG. New functions of the pharmacist at the present stage of pharmacy development. Vest. VGMU. 2015;14(1):6-

11. (In Russ.)
7. Deikalo VP, Konevalova NIu, Kugach VV. Comparative characteristics of educational standards of higher education in the specialty «Pharmacy» of the Republic of Belarus and the Russian Federation. *Vest Farmatsii*. 2012;(2):62-6. (In Russ.)
8. Ianushevskaya AV, Ishchenko ID, Godovalnikov GV. Development of the algorithm of the pharmaceutical consultation of patients at realization of over-the-counter medications for allergic urticaria treatment. V: Sikorskii AV, Khryshchanovich VIa, red. BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: rets sb nauch tr. Minsk, RB: BGMU; 2019. Vyp 9. P. 383-9. (In Russ.)
9. Krylov AV, Efimov RA. Place of sale. Hints of the «silent seller». *Upr Kanalami Distributsii*. 2006;(1):44-53. (In Russ.)
10. Lvova L. Dietary supplements and medicines. *Farmatsevt Praktik*. 2013;(9):44-5. (In Russ.)
11. Tsai H-H, Lin H-W, Pickard AS, Tsai H-Y, Mahady GB. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract*. 2012 Nov;66(11):1056-78. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.03008.x
12. Ubeeva IP, Tsybikova EN, Razuvaeva IaG, Verlan NV, Plekhanov AN. Phytocorrection of nervous system diseases (literature review). *Vestn Buriat Gos Un-ta*. 2013;(12):7-10. (In Russ.)
13. Timofeev NP. Comparative activity and efficiency of plant adaptogens (mini-survey). *Novye Netraditsion Rasteniia Perspektivy Ispol'zovaniia*. 2016;(12):502-5. (In Russ.)
14. Shikh EV, Bulaev VM, Demidova OA, Krutikova MN, Sokova EA. Safety of application of medicinal plant preparations: medicinal plants with hormonal activity. *Ved NTsESMP*. 2013;(3):49-2. (In Russ.)
15. Faizullina RA, Samorodnova EA, Shoshina NK. Phytotherapy possibilities in pediatric practice. *Prakt Meditsina*. 2009;(7):84-8. (In Russ.)
16. Tabeeva GR, Azimova IuE. Place of herbal natural drugs in the treatment of depression: efficacy and safety. *Consilium Medicum*. 2008;(2):129-33. (In Russ.)
17. Voronov GG, Pokachailo LI, Rozhdestvenskii DA, Iakimovich IF, Klyga EK. Medicines based on blueberries in modern ophthalmology. *Mezhdunar Obzory Klin Praktika Zdorov'e*. 2014;(4):130-8. (In Russ.)
18. Kriuchko TA, Vovk IuA, Tkachenko OIa. Efficiency and experience of using phytotherapy in cough syndrome in children. *Zdorov'ia Ukraini*. 2014; Listop № 21:24-6. (In Russ.)
19. Ibragimova GIa, Khasanova RIu. Organization of pharmaceutical assistance in solving problems of overweight population. *Sechen Vestn*. 2017;(4):63-9. (In Russ.)
20. Redkin R. Food supplements: food or medicine? *Farmatsevt Praktik*. 2013;(5):14-5. (In Russ.)
21. Maleeva TL. Forming a group of children's food products that require pharmaceutical advice when choosing and leaving pharmacies. *Med Al'm*. 2018;(6):165-70. (In Russ.)

Submitted 10.07.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

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

Information about authors:

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

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

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

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ И КОМПЕТЕНЦИЙ СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ УПРАВЛЯЕМОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ MOODLE

АЛЯХНОВИЧ Н.С., ЯНЧЕНКО В.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 108-113.

INNOVATIVE METHODS OF MONITORING STUDENTS' KNOWLEDGE AND COMPETENCIES UNDER CONDITIONS OF SUPERVISED INDEPENDENT WORK USING THE MOODLE DISTANCE LEARNING SYSTEM

ALIAKHNOVICH N.S., YANCHANKA U.V.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(5):108-113.

Резюме.

В статье изложены инновационные методы контроля знаний и компетенций студентов – составление итогового портфолио со сравнительными таблицами, написание учебной истории болезни и моделирование клинической ситуации на основе кейс-метода, рефлексивная практика после онлайн-лекции, примененные на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ в условиях управляемой самостоятельной работы студентов с использованием системы дистанционного обучения Moodle.

Цель исследования – разработать и применить эффективные методы контроля знаний и компетенций студентов в процессе преподавания дисциплины «Клиническая иммунология, аллергология» в условиях управляемой самостоятельной работы с использованием системы дистанционного обучения Moodle.

Результаты. Разработан и применен метод оценки уровня знаний студентов и способности к критическому анализу большого количества учебного материала с помощью составления обобщающих таблиц и формирования итогового портфолио по всем занятиям цикла «Клиническая иммунология, аллергология». Предложен метод промежуточного контроля в виде рефлексивной дискуссии после онлайн-лекций. В качестве определения сформированности профессиональных компетенций рекомендовано использовать кейс-метод для всестороннего анализа клинического случая в контексте реальной медицинской практики с обязательной формулировкой диагноза, разработкой лечения и рекомендаций при выписке, а также обратный кейс-метод с моделированием студентами клинической ситуации. Педагогическому тестированию отведена роль дополнительного элемента контроля знаний по дисциплине «Клиническая иммунология, аллергология».

Заключение. На кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ успешно разработаны и применены эффективные методы контроля знаний и компетенций студентов по дисциплине «Клиническая иммунология, аллергология», а именно: составление итогового портфолио со сравнительными таблицами, написание учебной истории болезни и моделирование клинической ситуации с применением кейс-метода, рефлексивная дискуссия после онлайн-лекции, педагогическое тестирование.

Ключевые слова: контроль знаний, компетенции, портфолио, сравнительные таблицы, рефлексия, онлайн-лекция, кейс-метод, педагогическое тестирование.

Abstract.

The article presents innovative methods for monitoring students' knowledge and competencies – creating a final portfolio

with comparative tables, academic case history and modelling a clinical situation based on a case method, reflexive practice after an online lecture, applied at the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University under conditions of supervised independent work of students using the Moodle distance learning system.

Objectives. To develop and apply effective methods of monitoring students' knowledge and competencies in the discipline «Clinical Immunology, Allergology» under conditions of supervised independent work using the Moodle distance learning system.

Results. A method for assessing the level of students' knowledge and their ability to critical analysis of a large amount of material in the form of compiling summarizing tables and creating a final portfolio for all classes of the cycle «Clinical Immunology, Allergology» has been developed and applied. A method of intermediate control in the form of a reflective discussion after online lectures is proposed. For the determination of the professional competencies formation, it is recommended to use the case method for a comprehensive analysis of the clinical case in the context of real medical practice with the obligatory formulation of a diagnosis, treatment planning and development of recommendations on discharge, as well as a reverse case method with the students' modelling of a clinical situation. The role of an additional element of knowledge control in the discipline «Clinical Immunology, Allergology» is assigned to pedagogical testing.

Conclusions. At the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University under conditions of supervised independent work using the Moodle distance learning system, effective methods of monitoring students' knowledge and competencies in the discipline «Clinical Immunology, Allergology» have been successfully developed and applied: creating a final portfolio with comparative tables, writing an academic case history and modelling a clinical situation using the case method, reflective discussion after an online lecture, pedagogical testing.

Key words: *knowledge control, competencies, portfolio, comparative tables, reflection, online lecture, case method, pedagogical testing.*

В связи с вынужденным переходом обучения на дистанционную форму значительная часть учебного материала была вынесена на управляемую самостоятельную работу. Возросла важность навыков активной работы студентов и способность к критическому анализу при разборе больших объемов учебной информации. Существенным аспектом стал выбор достоверных источников и строгое следование спискам рекомендуемой литературы к изучению. Для преподавателей актуальным вопросом стал поиск эффективных способов контроля знаний и компетенций студентов по клиническим дисциплинам. В частности, на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК велась интенсивная работа по усовершенствованию существующих приемов, разработке и внедрению новых методов контроля знаний и компетенций студентов по дисциплине «Клиническая иммунология, аллергология».

Интенсивное внедрение компетентного подхода в современное высшее медицинское образование требует новых методов диагностики качества подготовки студентов [1]. Сформированность компетенций, то есть личных качеств, знаний, умений и навыков, которые можно применить в будущей профессиональной деятельности, в условиях дистанционной формы получения образования необходимо оценивать эффективными из-

мерительными методами [2]. В системе высшего образования в качестве диагностического средства для оценивания уровня знаний студентов все шире используются тесты [3]. Педагогические тесты в итоговом контроле дают количественные оценки уровня подготовленности студентов, которые нередко являются основой административно-управленческих решений в образовании [4], поэтому к их качеству и сопоставимости предъявляются повышенные требования. Составление педагогических тестов, кроме знаний теории педагогических измерений и статистической подготовки, требует кропотливой научно-теоретической работы и предполагает глубокое знание учебной дисциплины, подбор разноуровневых заданий, формулировку, исключающую двусмысленность вопроса. Важно осуществлять систематичную проверку тестовых заданий и ответов и отбирать наиболее удачные из них. Разработкой тестов должны заниматься исследовательские коллективы [5].

Важно отметить, что в образовательном процессе высшего учебного заведения различные методы и формы обучения и способы контроля теоретических и практических знаний должны подчиняться принципу целесообразности [4]. Актуальным является обращение к компьютерным программам, особенно в ситуациях, когда получение или оценку знаний невозможно осу-

ществить иными технологиями. Качество подготовки будущего врача должно проверяться по степени готовности к решению клинических задач по конкретным темам и разделам программы. Преждевременно делать тестирование основным, а тем более единственным способом педагогического контроля [6].

Цель исследования – разработать и применить эффективные методы контроля знаний и компетенций студентов в процессе преподавания дисциплины «Клиническая иммунология, аллергология» в условиях управляемой самостоятельной работы с использованием системы дистанционного обучения Moodle.

В процессе управляемой самостоятельной работы с использованием системы дистанционного обучения Moodle на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК разработаны и применены эффективные способы контроля усвоения знаний и приобретения компетенций студентами 5 курса лечебного факультета Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. Среди них различаются методы оценки (а) системности усвоения знаний – портфолио с подборками сравнительных обобщающих работ по каждой теме занятий цикла, (б) коммуникативных умений – рефлексия с формулировкой вопроса, замечания или выделения новой для конкретного студента информации непосредственно после онлайн-лекции, (в) кейс-методы – написание истории болезни по индивидуальному клиническому случаю с обязательным последующим анализом и объяснением допущенных неточностей при формулировке диагноза, назначении лечения и даче рекомендаций при выписке и обратный ему кейс-метод с разработкой обучающимися искусственной клинической ситуации с последующим выставлением диагноза, составлением плана лечения и динамического контроля, для оценивания творческой деятельности и самоподготовки студентов.

Портфолио – метод оценки системности знаний студентов

Портфолио – индивидуальная рабочая папка студента (может быть как в бумажном, так и в электронном виде). Существуют различные виды портфолио: рабочее, содержащее информацию об учебной деятельности за промежуток времени (раздел цикла), протокольное, включающее все самостоятельные работы обучающегося (в том числе черновики), итоговое портфолио – для

окончательной оценки учебных достижений студента [4]. Итоговое портфолио состоит из доработанных и наилучших, на взгляд обучающегося, работ, что позволяет достоверно оценить системность знаний, сформированность профессиональных компетенций, а также развивает навыки самоподготовки и самооценивания студентов.

Как наиболее информативную форму анализа качества полученных знаний в ходе самостоятельной работы студентов мы предлагаем применять составление сравнительных таблиц, которые включают данные об этиологии, механизмах развития, клинической картине, способах диагностики и выборе персонализированных методов лечения иммунопатологии. Например, создание таблицы о различных типах иммунодефицитных болезней (классифицированных по морфологическому признаку иммунной недостаточности – В-клеточные, Т-клеточные, макрофагально-фагоцитарные и дефекты системы комплимента) по описанным выше критериям позволяет полноценно проанализировать, обобщить и систематизировать материал первых двух тем занятий по клинической иммунологии. Для клинической аллергологии мы предлагаем сравнение различных типов аллергических реакций по классификации Джелла и Кумбса; дифференциацию между различными по этиологии отеками, встречающимися в практике врача-аллерголога-иммунолога (отек Квинке, псевдоаллергический отек, наследственный ангионевротический отек); поиск различий между аллергическими и неспецифическими формами гиперчувствительности при лекарственной непереносимости и другие.

Использование сравнительных таблиц в составе документов портфолио исключает элемент бездумного копирования материала из электронного учебника или плагиат в виде готового реферата или презентации из веб-пространства в качестве ответа на предоставленный к раскрытию вопрос по изучаемой теме.

Тем не менее, не исключается возможность совместного заполнения таблицы несколькими студентами, что не всегда имеет отрицательный характер, учитывая формирование навыков групповой работы. Для увеличения доли участия каждого студента мы считаем существенным оценивание формы представления задания – использование компьютерных средств выделения главной информации (цвет, шрифт, вставка минисхем, рисунков), а также обдумывание и внесение дополнений после первичной индивидуальной консультации педагога.

Рефлексивная дискуссия – метод текущего контроля знаний

В качестве способа текущего контроля усвоения новой информации возможно применение рефлексивной практики непосредственно после онлайн-лекции. Кроме стимулирования запоминания учебного материала, это ещё и действенная тренировка коммуникативных способностей студентов, которая помогает перевести теоретические аспекты лекции в практические знания, применимые в работе врача любой специальности.

Мы предлагаем использовать короткое групповое обсуждение лекции непосредственно после ее окончания в онлайн-режиме. Для этого каждому студенту по списку или в ином порядке предлагается задать один или больше вопросов по пройденному материалу. Если студент затрудняется сформулировать проблемный вопрос, то ему рекомендуется прокомментировать факт из лекции, который вызвал у него наибольший практический интерес (часто студенты обращают внимание на новейшую и/или прикладную информацию, а также факты, которые связаны с их личным опытом). При этом повторяться в темах вопросов или комментариев не рекомендуется. Представленный вид работы позволяет конкретизировать большинство моментов, которые могли остаться незамеченными, актуализирует теоретическую информацию для тех студентов, которые не были заинтересованы изначально, заставляет слушать и конспектировать лекцию более тщательно (последнее более эффективно при применении этого вида контроля каждое последующее занятие).

Позитивный эффект от данного вида диагностики еще и в том, что преподаватель, участвуя в рефлексивной дискуссии, имеет возможность выявить и повторно объяснить наиболее сложные для восприятия учащихся вопросы лекции или занятия.

Недостатком этого метода является невозможность использования его в качестве единственного и окончательного способа оценки знаний. Мы предлагаем применять его как способ промежуточной диагностики усвоения знаний с элементами обучающего контроля.

Кейс-метод в формировании и диагностике профессиональных компетенций

Кейс-метод (с англ. «case» – случай) – активно развивающийся современный способ обучения студентов, в котором применяется исследовательский подход для полноценной проработки

клинического случая в контексте реальной медицинской практики [7].

Суть кейс-метода состоит в том, что усвоение знаний и формирование умений является результатом активной самостоятельной деятельности студентов по разрешению противоречий, в результате чего и происходит творческое овладение профессиональными знаниями, навыками, умениями и развитие мыслительных способностей [8].

В связи с невозможностью применения традиционных палатных обходов, обучения «у постели больного» и курации пациентов, нами разработан и использован метод кейсов, при котором студент анализирует клиническую ситуацию, описанную в задаче, дополненной фотографиями и сведениями, отражающими состояние здоровья пациента.

В каждом конкретном случае студент самостоятельно проводит дифференциальную диагностику иммунопатологии, выбирает лечебную тактику и дает рекомендации по дополнительной диагностике, профилактике и дальнейшей терапии (при необходимости). Большинство нозологий, изучаемых в курсе клинической иммунологии и аллергологии, являются хроническими заболеваниями либо требуют профилактических противорецидивных мероприятий, поэтому акцент на составлении рекомендаций признается нами особенно ценным для самостоятельной работы студентов. Кейс-метод помогает в формировании профессиональных компетенций, а также является результативным в их диагностике, так как все предусмотренные к выполнению элементы самостоятельной работы необходимы в будущей практической деятельности врача. Обязательным компонентом оценки знаний с помощью кейсов является первичная консультация преподавателя, возможность уточнения студентами отдельных моментов, правильности использования той или иной классификации и метода лечения (особенно при отсутствии актуальных национальных протоколов).

Данный метод представляется нам оптимальным в условиях применения компьютерных технологий, несмотря на то, что требует большой совместной работы студента и преподавателя.

Обратным способом применения метода кейсов, направленным на развитие творческих способностей и оценивания самоподготовки студента-медика, является моделирование клинической ситуации без формулирования диагноза.

Метод предусматривает контроль коллективной самоподготовки, в котором, с одной стороны, происходит оценка полноты знаний студента по анамнестическим, клиническим, инструментальным и лабораторным данным иммунопатологии, с другой стороны, умения студентов проанализировать указанные данные, поставить правильный диагноз и назначить грамотное лечение в соответствии с действующими протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Предложенный метод предусматривает следующие виды работ. Во-первых, каждый студент по теме практического занятия выбирает конкретную нозологию, подробно описывает необходимые сведения по истории болезни без постановки диагноза и отправляет описание преподавателю и товарищам по группе. Во-вторых, каждый студент получает описание случая болезни, анализирует смоделированную клиническую ситуацию, формулирует диагноз, составляет план лечения и динамического контроля с указанием необходимых лекарственных средств, рецептов, на которые они действуют, противопоказаний и возможных побочных действий, отмечает контрольные точки оценки эффективности лечения и отправляет выполненную работу преподавателю. Педагог оценивает проделанную работу и определяет рейтинг студента в группе. Так, если в группе 12 человек, то каждый студент может выполнить одну описательную работу и до 11 работ (по решению преподавателя) по виртуальной диагностике и лечению. Фактически, обратный кейс-метод с моделированием клинического случая является творческим подходом самообучения студентов под контролем преподавателя.

Тестирование – дополнительный инструмент оценки знаний и компетенций будущего врача

Опыт применения тестового метода на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК показывает, что тестирование не может быть единственной формой контроля знаний и диагностики профессиональных компетенций студентов. Тесты выводят учебный процесс на новый, современный уровень, но требуют много усилий и времени педагога, при условии создания высокоточного эффективного тестового измерителя знаний [3, 5, 6]. При этом риск недоверности полученной студентом оценки остается довольно высоким. В частности, последнее связано с тем, что студенты с хорошей визуальной памятью механически запоминают верный

ответ, не осмысливая его содержания. Данные об ошибках по конкретным разделам предмета, обнаруженные при тестировании, не способствуют устранению этих пробелов [5]. При тестировании присутствует элемент случайности, когда возможно угадать правильный ответ [4]. Эти недостатки могут быть компенсированы при ответе на тест с объяснением сделанного выбора. Существенная проблема – обеспечение конфиденциальности ответов на тестовые задания.

С учетом изложенного мы считаем, что для оценки продуктивного уровня знаний, в том числе сформированности профессионального мышления и развития творческих аспектов деятельности врача, требуется комплексный подход и различные формы контроля знаний и компетенций, включая составление разных видов портфолио, рефлексивную практику, кейс-метод и моделирование клинического случая.

Заключение

На кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета в условиях управляемой самостоятельной работы с использованием системы дистанционного обучения Moodle разработан и успешно применен комплексный метод оценки знаний и компетенций студентов. Эффективная диагностика системности знаний студентов старших курсов может быть выполнена с помощью анализа итогового портфолио, включающего сравнительные обобщающие таблицы по всем темам курса дисциплины «Клиническая иммунология, аллергология». Сформированность клинического мышления и профессиональных компетенций можно оценить при использовании кейс-метода с тщательным разбором анамнеза, выставлением клинического диагноза и принятием самостоятельного решения по необходимой терапии и противорецидивной профилактике иммунопатологии. Творческий характер самоподготовки студентов учитывается методом моделирования клинической ситуации. Коммуникативные способности будущих врачей выгодно проявляются в рефлексивной оценке лекции в ходе онлайн-дискуссии, когда каждый студент комментирует услышанную информацию или задает вопрос для уточнения или углубленной проработки материала. Педагогическое тестирование может быть применено в комплексе методов

контроля знаний по дисциплине «Клиническая иммунология, аллергология».

Литература

1. Педагогическая диагностика качества учебного процесса в медицинском вузе / В. П. Дейкало [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 177–186.
2. Аванесов В.С. Теория и методика педагогических измерений. Москва; 2005. 98 р.
3. Драчук Л.А., Тестирование как рациональное средство диагностики качества обучения / Л. А. Драчук, П. Э. Драчук, М. В. Пешикова // Педиатр. вестн. Южного Урала. – 2017. – № 2. – С. 40–47.
4. Звонников, В. И. Современные средства оценивания результатов обучения : учебник для студентов учреждений высш. проф. образования / В. И. Звонников, М. Б.

Чельшкова. – 5-е изд., перераб. – Москва : Изд. центр «Академия», 2013. – 304 с.

5. Вербицкий, А. А. Возможности теста как средства диагностики качества образования: мифы и реальность / А. А. Вербицкий, Е. Б. Пучкова // Высш. образование в России. – 2013. – № 6. – С. 33–44.
6. Попов, А. В. Тестирование как метод контроля качества знаний студентов / А. В. Попов // Тр. СПБГИК. – 2013. – Т. 200. – С. 283–286.
7. Путинцев, А. Н. Кейс-метод в медицинском образовании: современные программные продукты / А. Н. Путинцев, Т. В. Алексеев // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2016. – №12, ч. 9. – С. 1655–1659.
8. Теория и методика профессионального образования в вопросах и ответах : учеб. пособие / сост.: Бугайчук Т. В. [и др.] ; под науч. ред. М. В. Новикова. – Ярославль, 2016. – 107 с.

Поступила 12.06.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Deikalo VP, Konevalova NI, Shchupakova AN, Kuntsevich ZS, Semenov VM, Sergievichich AV. Pedagogical diagnostics of the quality of the educational process in a medical university. Vestn VGMU. 2010;9(1):177-86. (In Russ.)
2. Avanesov VS. Theory and methodology of pedagogical measurements. Moscow, RF; 2005. 98 p. (In Russ.)
3. Drachuk LA, Drachuk PE, Peshikova MV. Testing as a rational means of diagnosing the quality of education. Pediatr Vestn Iuzhnogo Urala. 2017;(2):40-7. (In Russ.)
4. Zvonnikov VI, Chelyshkova MB Modern tools for assessing learning outcomes: uchebnik dlia studentov uchrezhdenii vyssh prof obrazovaniia. 5-e izd, pererab. Moscow, RF: Izd

tsentr «Akademii»; 2013. 304 p. (In Russ.)

5. Verbitckii AA, Puchkova EB. Possibilities of the test as a means of diagnosing the quality of education: myths and reality. Vyssh Obrazovanie Rossii. 2013;(6):33-4. (In Russ.)
6. Popov AV. Testing as a method of quality control of students' knowledge. Tr SPBGIK. 2013;200:283-6. (In Russ.)
7. Putintcev AN, Alekseev TV. Case method in medical education: modern software products. Mezhdunar Zhurn Priklad Fundam Issled. 2016;(12 ч 9):1655-9. (In Russ.)
8. Bugaichuk TV, Dosse TG, Koriakovtceva OA, Kulikov AI, Tarkhanova II, sost; Novikov MV, red. Theory and methodology of vocational education in questions and answers: ucheb posobie. Yaroslavl, RF; 2016. 107 p. (In Russ.)

Submitted 12.06.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

Аляхнович Н.С. – к.м.н, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>,

Янченко В.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9355-8534>.

Information about authors:

Aliakhnovich N.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>,

Yanchanka U.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9355-8534>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Аляхнович Наталья Сергеевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Natalia S. Aliakhnovich.

ОДНОСТОРОННИЙ ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ЭНОФТАЛЬМ, ВЫЗВАННЫЙ НОВООБРАЗОВАНИЕМ В ПЕРЕДНЕМ ОТДЕЛЕ ОРБИТЫ

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

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

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 114-120.

UNILATERAL PROGRESSIVE ENOPHTHALMOS CAUSED BY A NEOPLASM IN THE ANTERIOR PART OF THE ORBIT

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

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

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(5):114-120.

Резюме.

Классическими причинами развития энофтальма являются нарушение целостности костных стенок орбиты, инволюция ретробульбарной клетчатки, нарушение симпатической иннервации тканей орбиты. Наличие орбитального новообразования, как правило, сопровождается экзофтальмом. В данном клиническом случае представлено сочетание орбитального новообразования с энофтальмом. Необычное расположение новообразования (в передних отделах орбиты) и механизм возникновения энофтальма (кольцевидное сжатие передних отделов глазного яблока) явились причиной затруднений и ошибок в диагностике.

Женщина 1962 г.р. обратилась за консультацией в ноябре 2017 года по поводу энофтальма слева. После офтальмологического обследования была выполнена КТ, а затем МРТ левой орбиты и диагностировано новообразование (предположительно плеоморфная аденома) в виде зоны патологических изменений в передних отделах левой орбиты, распространяющихся циркулярно вокруг глазного яблока. Пациентка считала себя больной с декабря 2015 года. Заболевание протекало периодически с обострениями, которые сопровождались симптомами воспаления, сужением глазной щели, ограничением подвижности глаза и усилением энофтальма. Отмечалась связь состояния тканей левой глазницы и западения глазного яблока с менструальным циклом, а именно: во время менструации состояние ухудшалось, после окончания – улучшалось. Наблюдалась у офтальмолога и невролога по поводу частичного птоза, нейропатии глазодвигательного нерва, синдрома Горнера. В процессе наблюдения были исключены подозрения на объемный процесс головного мозга, синдром верхней глазничной щели, миастению и склеродермию. После дообследования в онкологическом диспансере установлен диагноз «Первично-множественный синхронный рак» с локализацией опухолей в правой молочной железе, теле желудка и метастазами в орбиту слева, яичники, парааортальные и подвздошные лимфатические узлы. С декабря 2017 года прошла 11 курсов химиотерапии и гормонотерапии. После лечения состояние тканей левой орбиты заметно улучшилось, энофтальм уменьшился, восстановилась подвижность глазного яблока. На данный момент состояние остается стабильным, продолжается наблюдение и лечение.

Ключевые слова: односторонний прогрессирующий энофтальм, новообразование переднего отдела орбиты, первичный множественный синхронный рак, метастазы в орбиту.

Abstract.

The classical reasons of enophthalmos development are the disturbance of the integrity of the orbital bony walls, involution of retrobulbar tissue, the disturbance of the sympathetic innervation of the orbital tissues. The presence of an orbital neoplasm is usually accompanied by exophthalmos. In this clinical case, a combination of an orbital neoplasm with enophthalmos is presented. The unusual localization of the neoplasm (in the anterior parts of the orbit) and the mechanism of enophthalmos

occurrence (annular compression of the anterior parts of the eyeball) caused both difficulties and errors in the diagnosis.

A woman, born in 1962, turned for consultation in November 2017 complaining of enophthalmos on the left. After the ophthalmological examination, CT was performed, and then MRT of the left orbit and a neoplasm (presumably pleomorphic adenoma) was diagnosed as a zone of pathological changes in the anterior parts of the left orbit that had a circular shape which surrounded the eyeball. The patient considered herself to be ill since December 2015. The disease proceeded periodically with exacerbations, which were accompanied by symptoms of inflammation, narrowing of the palpebral fissure, limited mobility of the left eye and increased enophthalmos. A connection was noticed between the condition of the orbital tissues and the retraction of the eyeball with the menstrual cycle, and namely, during menstruation the condition worsened, after it the condition improved. She was observed by an ophthalmologist and a neurologist because of the symptoms of partial ptosis, neuropathy of the oculomotor nerve, and Horner's syndrome. During the observation process, suspicions of neoplasm of the brain, Rochon-Duvigneaud syndrome, myasthenia gravis and scleroderma were excluded. After an additional examination at the oncological dispensary, a diagnosis was made «Primary multiple synchronous cancer» with the localization of tumors in the right mammary gland, the body of the stomach and metastases to the left orbit, ovaries, paraaortic and iliac lymph nodes. Since December 2017, she has undergone 11 courses of chemotherapy and hormone therapy. After treatment, the condition of the left orbit improved markedly, enophthalmos decreased, and the mobility of the eyeball was restored. At the moment, the condition remains stable. She will be under continuous monitoring and treatment as indicated.

Key words: unilateral progressive enophthalmos, neoplasm of the anterior part of the orbit, primary multiple synchronous cancer; orbital metastases.

Энофтальм (греч. *εν* – «в» и греч. *οφθαλμος* – «глаз») – это состояние более глубокого расположения глазного яблока (западения) в орбите по сравнению с нормой.

Клинически различают ранний, поздний и кажущийся, или мнимый, энофтальм. Ранний энофтальм возникает вследствие смещения костных стенок глазницы при их переломе непосредственно после травмы или спустя некоторое время. Поздний энофтальм развивается в результате вторичной атрофии ретробульбарной клетчатки и других тканей глазницы после тупой травмы, а также как следствие гематом глазницы, воспалительных процессов, нарушения иннервации при поражении шейных узлов симпатического ствола; он может быть связан с липодистрофией и возрастной инволюцией тканей организма, в том числе глазницы, у лиц старческого возраста, проявляющимися субатрофией клетчатки глазницы. Кажущийся или мнимый энофтальм обусловлен уменьшением размеров глазного яблока при его атрофии или врожденном микрофтальме [1].

Предельно обобщенно механизм развития энофтальма можно свести к двум состояниям: первое – уменьшение объема содержимого орбиты при сохранении нормального объема самой орбиты и второе – увеличение объема орбиты при сохранении нормальным объема ее содержимого. Безусловно, в реальности возможно сочетание данных механизмов. Классическими причинами развития энофтальма являются нарушение целостности костных стенок орбиты, инволюция

ретробульбарной клетчатки, нарушение симпатической иннервации тканей орбиты. А вот наличие орбитального новообразования, как правило, сопровождается экзофтальмом. В данном клиническом случае представлено сочетание орбитального новообразования с энофтальмом.

Клинический случай. В ноябре 2017 г. пациентка Н., 1962 г.р. обратилась с жалобами на ограничение подвижности, западение левого глаза. Объективно на момент осмотра: острота зрения обоих глаз 1,0; слева – глазная щель сужена, выраженная ретракция век больше верхнего, энофтальм, подвижность глаза ограничена по всем направлениям больше кверху. Ширина глазной щели по вертикали: справа – 9 мм., слева – 5 мм., по горизонтали: справа – 25 мм., слева – 19 мм. Экзофтальмометрия в вертикальном положении: справа – 14 мм., слева 5 мм., в горизонтальном положении – без изменений (рис. 1). УЗ В-сканирование обоих глаз без патологии, экзобиометрия справа – 22,9 мм., слева – 22,7 мм. Преломляющие среды, глазное дно обоих глаз без патологии.

Из анамнеза: начало заболевания в декабре 2015 года, когда впервые появились жалобы на опущение верхнего века левого глаза, связи с предшествующими заболеваниями, травмами головы или области левой глазницы не отмечала, сопутствующих симптомов или изменений зрительных функций не наблюдалось. В течение последующего месяца появился дискомфорт в области левого глаза, верхнее веко покраснело и



Рисунок 1 – Внешний вид и размер глазной щели на момент осмотра в ноябре 2017 года.

опустилось еще больше. Обследована офтальмологом поликлиники, при стандартном обследовании дополнительных симптомов и изменений зрительных функций не выявлено. Консультирована неврологом, диагноз: нейропатия глазодвигательного нерва слева с птозом частичным, миастения под вопросом. В феврале 2016 года прошла комплексное обследование в УЗ «Витебский областной диагностический центр» (ВОДЦ), выполнено МКТ головного мозга, костей черепа (заключение: патологических изменений головного мозга, костей черепа не выявлено), в последующем проведен прозеринный тест и исключен диагноз миастении, назначено лечение по неврологическому заболеванию (витамины, эмоксипин, ипигрикс, мексидол). В течение 2016 года курсы терапии повторялись, в мае-июне прошла санаторно-курортное лечение по неврологическому диагнозу с курсом физиотерапии. Состояние улучшилось. В ноябре-декабре пациентка опять отметила ухудшение, появился дискомфорт, усилилось опущение верхнего века слева, началось сужение глазной щели. В связи с ухудшением состояния проведен очередной курс лечения по неврологическому диагнозу. В июне 2017 года повторный курс санаторно-курортного лечения. В июле 2017 года состояние резко ухудшилось, появились боли за глазом, нарастающие к вечеру, при движении глаз боли не усиливались, к утру болевые ощущения стихали, но полностью не исчезали. Глазная щель сузилась, веко покраснело, периодически появлялись рези в глазу. В этот период не отмечалось снижения зрения и диплопии. В течение последующего месяца боли возникали резко, не каждый день, сохранялся дискомфорт и рези в глазу. Внешне состояние слева ухудшилось, произошло выраженное западение глаза в глазницу и сужение глазной щели слева, что вызывало значительный психологический дискомфорт. Обратилась к неврологу ВОДЦ, диагноз: нейропатия глазодвигательного нерва слева с птозом частичным, подозрение на объемный процесс головного мозга,

затем консультирована офтальмологом ВОДЦ, диагноз: левый глаз – нейропатия глазодвигательного нерва, частичная офтальмоплегия, эрозия роговицы посттравматическая, синдром Горнера под вопросом. Повторно консультирована неврологом, диагноз: синдром Горнера слева, нейропатия глазодвигательного нерва слева, с птозом частичным, синдром верхней глазничной щели под вопросом. 05.08.2017 г. выполнена МРТ головного мозга, гипопиза, лицевого отдела черепа + МР-ангиография, флебография, заключение: объемных образований интракраниально не выявлено. Очаговые изменения в белом веществе мозга (сосудистого? резидуального? характера). МРА-признаков сосудистых мальформаций не выявлено. Кинкинг обеих ВСА в шейном отделе. В сентябре 2017 года прошла курс стационарного лечения (дексавен, анальгин, эмоксипин, пентоксифиллин, В1, карбамазепин, эндап, лизиноприл, эмоксифарм, диавитол, винпоцетин, физиолечение), после которого отметила субъективное улучшение, были купированы боли и дискомфорт. Спустя неделю состояние ухудшилось, опять появился дискомфорт, начал «закрываться» левый глаз, затем появились боли больше сверху. 01.11.2017 г. направлена на консультацию в РНПЦ «Неврологии и нейрохирургии», где для уточнения диагноза с целью исключения поражения соединительной ткани рекомендованы БАК, ОАК, ревмопробы, ревмофактор, для исключения склеродермии – ЭНМГ мышц лица. Рекомендованное обследование было выполнено, поражение соединительной ткани, склеродермия не подтвердились.

Следует отдельно отметить, после детального опроса выяснилось, что в периоды обострения пациентка отмечала четкую связь состояния тканей левой глазницы и западения глазного яблока с менструальным циклом, а именно во время менструации состояние ухудшалось, после окончания – улучшалось.

Учитывая данные анамнеза и объективного обследования, было выполнено РКТ лицевого черепа, ППН. Заключение (от 10.11.2017 г.): зона патологических изменений в передних отделах левой орбиты, распространяющаяся циркулярно вокруг глазного яблока. Энофтальм слева. Киста правой ВЧП (рис. 2). Для уточнения характера изменений рекомендовано МСКТ (МРТ) орбит с контрастированием. Выполнено МР, DWI головного мозга, лицевого черепа, с контрастным усилением омнисканом. Заключение (от 05.12.2017 г.): МР-признаки



Рисунок 2 – РКТ лицевого черепа, околоносовых пазух от 10.11.2017 г.

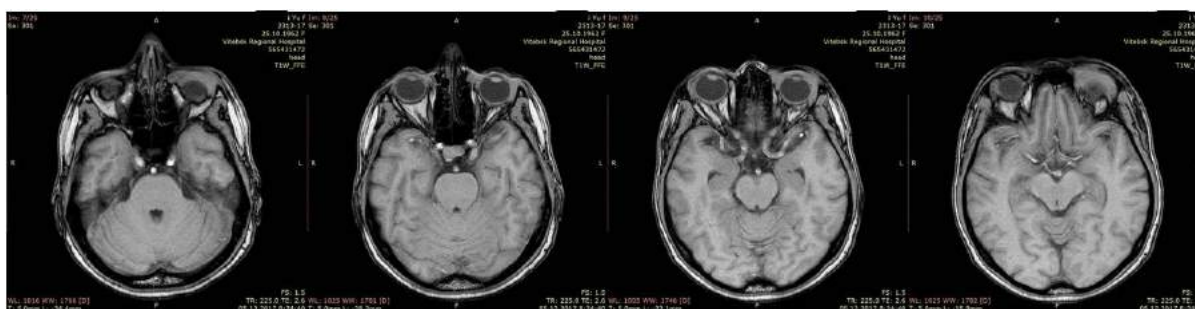


Рисунок 3 – МРТ головного мозга, лицевого черепа с контрастным усилением от 05.12.2017 г.

патологических изменений мягких тканей в переднем отделе левой орбиты, левой слезной железы (опухоль – плеоморфная аденома?), левосторонний экзофтальм. Дисциркуляторная микроангиопатия (рис. 3).

Также, за три недели до визита пациентка проходила обследование в женской консультации № 3, где 10.10.2017 произведено УЗИ молочных желез. Заключение: диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. 17.11.2017 проведено УЗИ малого таза. Выявлены объемные изменения в яичниках. С диагнозом *Suspicio cancer ovarii* направлена в гинекологическое отделение роддома № 2 г. Витебска, где находилась с 27.11.2017 по 30.11.2017. Проведено обследование, гистероскопия, лапароскопия, биопсия правого яичника. Получено морфологическое заключение: злокачественная эпителиальная опухоль (карцинома яичника) метастатического характера. Дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование, и материалы рассмотрены на городской патологоанатомической конференции.

Пациентка направлена в УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер». В поликлиническом отделении 20.12.2017 осмотрена онкогинекологом, проведено УЗИ молочных желез, брюшной полости, таза, рентгенография органов грудной клетки. По данным

УЗИ дано заключение о наличии диффузной мастопатии с мелкими кистами в обеих молочных железах (по 4-5 мм), объемного образования в яичниках, увеличение надключичного слева и паховых лимфатических узлов с обеих сторон. Госпитализирована в онкогинекологическое отделение, где находилась с 20.12.2017 по 03.01.2018. В стационаре проведены маммография, трепан биопсия правой молочной железы, остеосцинтиграфия, ФГДС, ректороманоскопия, ирригаскопия, КТ головного мозга, лицевого черепа, грудной клетки, брюшной полости, таза. Маммографическое исследование от 21.12.2017 не выявило злокачественной опухоли, дано заключение о наличии фиброзно-жировой инволюции.

Учитывая отрицательные результаты УЗИ и маммографии, заподозрено наличие инфильтративной формы рака правой молочной железы. Проведена трепан биопсия правой молочной железы. Получено 8 столбиков ткани молочной железы. Гистологическое заключение: инвазивная дольковая карцинома правой молочной железы.

КТ-исследование от 22.12.2017 выявило в переднем отделе левой глазницы мягкотканое образование 40x45 мм по длинным осям, в правой молочной железе тяжистость, повышение плотности, наличие узелковых структур до 15 мм с

неровными контурами. Заключение КТ: tumor ovarii, асцит, патологическое увеличение параортальных подвздошных лимфоузлов, метастаз в левую глазницу, образование правой молочной железы.

Таким образом, в результате проведенного исследования поставлен диагноз: рак правой молочной железы T4NxM1 IV ст. Метастазы в орбиту левой глазницы, яичники, параортальные подвздошные лимфоузлы. С учетом стадии опухолевого процесса пациентке консилиумом назначено химиотерапевтическое лечение.

Кроме этого, при ФГДС от 26.12.2017 в верхней трети тела желудка выявлена отечность складок слизистой. Проведена биопсия этой зоны. Гистологическое заключение: недифференцированный рак (№69470-3 от 04.01.2019). Учитывая особенности клинического проявления выставлен диагноз: рак желудка T_xN_xM₀.

Пациентке за 2018-2020 гг. проведено химио-гормональное лечение в результате которого достигнута стабилизация процесса. Гормонотерапия анастрозолом продолжается.

После лечения состояние тканей левой орбиты заметно улучшилось, экзофтальм уменьшился, восстановилась подвижность глазного яблока. Ширина глазной щели по вертикали: справа – 9 мм., слева – 7 мм., по горизонтали: справа – 25 мм., слева – 22 мм. Экзофтальмометрия в вертикальном положении: справа – 14 мм., слева 9 мм., в горизонтальном положении – без изменений (рис. 4, 5). В настоящее время состояние остается стабильным, продолжается наблюдение и лечение.

Таким образом, необычные расположение новообразования (в передних отделах орбиты) и механизм возникновения экзофтальма (кольцевидное сжатие передних отделов глазного яблока) явились причиной затруднений в диагностике. Эволюцию диагностического поиска, основанного на интерпретации жалоб пациента, объективных данных и результатов обследования, можно представить следующим образом:

- частичный птоз слева;
- нейропатия глазодвигательного нерва слева, с птозом частичным;
- подозрение на объемный процесс головного мозга;
- нейропатия глазодвигательного нерва слева, частичная офтальмоплегия, синдром Горнера?
- синдром Горнера слева. Нейропатия глазодвигательного нерва слева, с птозом частичным. Синдром верхней глазничной щели?

– нейропатия левого глазодвигательного нерва с частичным птозом. Синдром Горнера, выраженный болевой синдром.

Следует отметить, что описанный набор симптомов в полной мере не укладывался ни в один из приведенных диагнозов. Недостатки в интерпретации диагностических признаков, по нашему мнению, можно выразить следующим образом:

1. Диагноз нейропатии глазодвигательного нерва выставлен на фоне явного ограничения подвижности глазного яблока кнаружи и книзу-кнаружи (n. abducens, n. trochlearis).

2. Положение верхнего века расценено как птоз на фоне явной ретракции не только верхнего, но и нижнего века, уменьшении размеров глазной

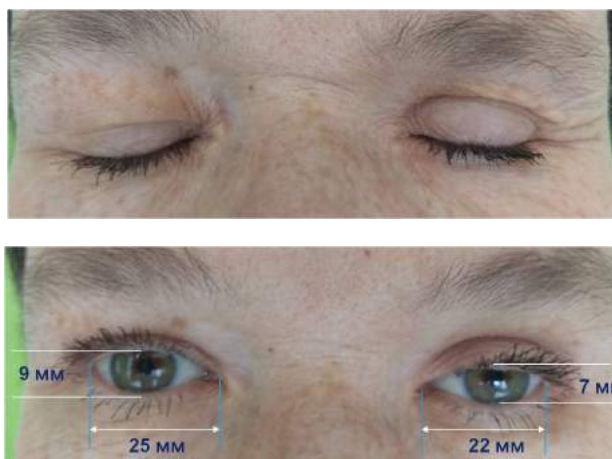


Рисунок 4 – Внешний вид и размер глазной щели через год после лечения основного заболевания.



Рисунок 5 – Подвижность глазных яблок через год после лечения основного заболевания.

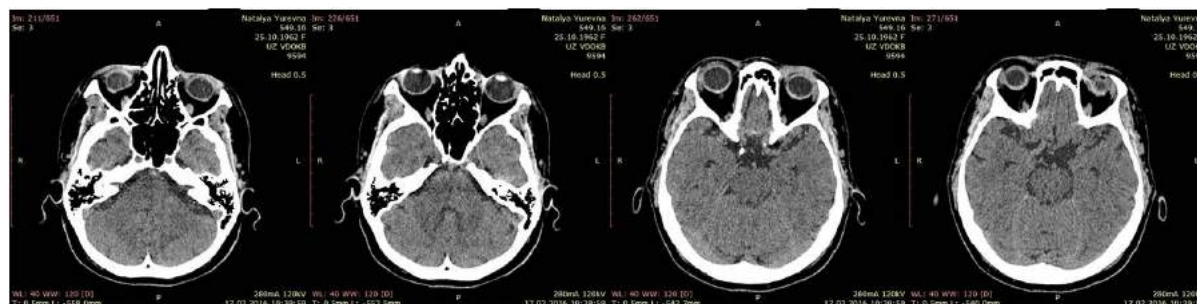


Рисунок 6 – МКТ головного мозга, костей черепа от 17.02.2016 г.

щели и недиагностированного энофтальма.

3. На МКТ головного мозга и костей черепа от 17.02.2016г. не обращено внимание, что на некоторых срезах присутствуют изменения в передних отделах левой орбиты (рис. 6).

4. После диагностирования энофтальма синдром Горнера заподозрен на фоне равенства зрачков и отсутствия птоза.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай подтверждает сложность выявления диффузной формы рака молочной железы, которая может протекать первоначально с минимальными клиническими проявлениями первичного очага и выраженной картиной метастатического поражения.

Следует констатировать, что ультразвуковое исследование молочных желез в динамике и маммография в данном клиническом случае не визуализировали злокачественную патологию молочной железы. Метастатическое поражение орбиты наблюдалось в течение двух лет, затем клинически проявились метастазы в яичниках и лимфоузлах и только после этого удалось выявить первичную локализацию злокачественной опухоли.

Литература

1. Морозов, В. И. Энофтальм / В. И. Морозов // Большая медицинская энциклопедия [Электронный ресурс] : [в 30 т.]. Т. 28 : Экономо – Яшур / гл. ред. Б. В. Петровский. – 3-е изд. – Москва : Сов. Энцикл., 1986. – Режим доступа: <https://bme.org/index.php/ЭНОФТАЛЬМ>. – Дата доступа: 09.10.2020.

Поступила 16.07.2020 г.

Принята в печать 19.10.2020 г.

References

1. Morozov VI. Enophthalm. V: Petrovskii BV, red. Bol'shaia meditsinskaya entsiklopediia [Elektronnyi reurs]: [v 30

t]. T 28: Ekonomo – Iashchur. 3-e izd. Moscow, RF: Sov Entsikl; 1986. Rezhim dostupa: <https://bme.org/index.php/ENOFAL>"M. Data dostupa: 09.10.2020. (In Russ.)

Submitted 16.07.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

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

Королькова Н.К. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кожар В.Л. – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

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

Information about authors:

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

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

Kozhar V.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Oncology with the courses of Radiodiagnosis & Radiotherapy and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Katul'skaya T.V. – ophthalmologist, head of the department of eye microsurgery, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра офтальмологии. E-mail: pristupahome@mail.ru – Приступа Вадим Витальевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Ophthalmology. E-mail: pristupahome@mail.ru – Vadim V. Pristupa.

HAIR SPECIFIC SKINDEX-29: ПЕРВЫЙ ЭТАП ВАЛИДИЗАЦИИ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ АНКЕТИРОВАНИЕ

ТИХОНОВСКАЯ И.В., АЛЕКСАНДРОВ В.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №5. – С. 121-123.

HAIR SPECIFIC SKINDEX-29: THE FIRST STAGE OF VALIDATION AND PRELIMINARY QUESTIONNAIRE SURVEY

TSIKHANOUSKAYA I.V., ALEXSANDROV V.V.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(5):121-123.

Существует много опросников по изучению качества жизни дерматологического пациента [1]. Большинство из них не являются специфическими и изначально разработаны на английском языке. Опросник качества жизни у пациентов с алопецией (Hair Specific Skindex-29) разработан на базе опросника качества жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями Skindex-29 [2]. В русскоязычной медицинской литературе не удалось обнаружить публикаций по вопросам его валидации и применения. С учетом этого был выполнен первый этап валидации: перевод на русский язык, обратный перевод, лингвистическая экспертиза о соответствии. Результаты отражены в таблице 1.

С учетом положительного заключения лингвистической экспертизы о соответствии, было проведено предварительное тестирование русскоязычного варианта специфического опросника качества жизни пациентов с алопецией (Hair Specific Skindex-29) у 55 здоровых добровольцев. Анкетирование проводилось анонимно. Условия участия: возраст анкетированных старше 18 лет, отсутствие жалоб на поражение волос и/или волосистой части головы, отсутствие клинических признаков алопеции и поражения кожи волосистой части головы на момент анкетирования и в анамнезе, отсутствие применения любых средств (косметических и лечебных) с целью улучшения качества волос. Длительность ответа была не более 5 минут, оценка ответов от 0 до 5 баллов.

Пятьдесят четыре пациента (98,1%) отметили все двадцать девять вопросов как понятные. Женщин среди анкетированных было 33 (60%), мужчин 20 (36,3%), не указали пол 2 (3,6%). С высшим образованием было 6 (10,9%) пациентов, средним специальным – 19 (34,5%), средним – 10 (18%), не указали образование 20 (36,3%) пациентов. Средний возраст пациентов составил $31,9 \pm 17,3$ года. Распределение пациентов по возрасту и полученные результаты отражены в таблицах 2 и 3 соответственно.

Заключение

Таким образом, выполненный первый этап валидации и обследование здоровых пациентов дают возможность применять Русскоязычный вариант специфического опросника качества жизни пациента с алопецией (Hair Specific Skindex-29) в практической и научной деятельности для дальнейших этапов его валидации.

Литература

1. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич. – Москва : Мед. книга, 2004. – 165 с.
2. Guerra-Tapia, A. Validation of a Cross-cultural Adaptation of the Hair Specific Skindex-29 Scale to Spanish / A. Guerra-Tapia, A. Buendía-Eisman, J. Ferrando // Actas. Dermosifiliogr. – 2018 Jun. – Vol. 109, N 5. – P. 424–431.

Поступила 04.09.2020 г.
Принята в печать 19.10.2020 г.

Таблица 1 – Русскоязычный вариант специфического опросника качества жизни пациента с алопецией (Hair Specific Skindex-29)

Hair Specific Skindex-29 (англоязычный вариант)	Hair Specific Skindex-29 (русскоязычный вариант)
1. My scalp hurts	1. Кожа моей головы причиняет боль
2. My alopecia affects how well I sleep	2. Выпадение волос влияет на мой сон
3. I worry that my alopecia may be serious	3. Я беспокоен тем, что выпадение волос может оказаться опасным заболеванием
4. My alopecia makes it hard to work or do hobbies	4. Выпадение моих волос влияет на мою работоспособность и занятие любимым делом (хобби)
5. My alopecia affects my social life	5. Выпадение волос влияет на мою социальную жизнь
6. My alopecia makes me feel depressed	6. Выпадение волос вызывает у меня чувство подавленности
7. My scalp burns or stings	7. Я чувствую, что кожа моей головы горит и причиняет острую боль
8. I tend to stay at home because of my alopecia	8. Из-за выпадения волос я предпочитаю оставаться дома
9. I worry about getting scars from my alopecia	9. Я боюсь, что после выпадения волос на моей голове останутся рубцы
10. My scalp itches	10. Кожа моей головы зудит
11. My alopecia affects how close I can be with those I love	11. Выпадение волос ограничивает близкое общение с любимыми мной людьми
12. I am ashamed of my alopecia	12. Выпадение волос вызывает у меня чувство стыда
13. I worry that my alopecia may get worse	13. Я беспокоюсь, что выпадение волос может ухудшиться
14. I tend to do things by myself because of my alopecia	14. По причине выпадения волос всю работу я стараюсь выполнять самостоятельно
15. I am angry about my alopecia	15. Выпадение волос вызывает у меня чувство злости
16. Water bothers my scalp (bathing, washing hands).	16. Вода усиливает раздражение кожи на голове (принятие ванны, мытье рук)
17. My alopecia makes showing affection difficult	17. Из-за выпадения волос мне трудно оказывать знаки внимания (признание в любви)
18. My scalp is irritated	18. Кожа на моей голове раздражена
19. My alopecia affects my interactions with others	19. Выпадение волос препятствует моему общению с другими людьми
20. I am embarrassed by my alopecia	20. Я смущаюсь из-за выпадения волос
21. My alopecia is also a problem for people I love	21. Выпадение волос является также проблемой для тех людей, которых я люблю
22. I am frustrated by my alopecia	22. Выпадение волос вызывает у меня чувство разочарования
23. My scalp is sensitive	23. Кожа моей головы чувствительная
24. My alopecia affects my desire to be with people	24. Выпадение волос влияет на мое общение с другими людьми
25. I am humiliated by my alopecia	25. Выпадение волос вызывает у меня чувство унижения
26. My scalp bleeds	26. Кожа моей головы кровоточит
27. I am annoyed by my alopecia	27. Выпадение волос вызывает у меня чувство раздражения
28. My alopecia interferes with my sex	28. Выпадение моих волос влияет на мою сексуальную жизнь
29. My alopecia makes me tired	29. Выпадение моих волос вызывает у меня чувство усталости

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Количество пациентов
≤30 лет	37 (67%)
31-50 лет	6 (10,9%)
>50 лет	12 (21,8%)

Таблица 3 – Среднее значение специфического опросника качества жизни пациента с алопецией (Hair Specific Skindex-29) у пациентов без алопеции

Показатели	Среднее значение
Симптомы	0,25±0,22
Функции	0,07±0,15
Эмоции	0,13±0,09
Средний индекс качества жизни по Hair Specific Skindex-29	0,36±0,3

References

1. Adaskevich VP. Diagnostic indices in dermatology. Moscow: Med kniga; 2004. 165 p. (In Russ.)
2. Guerra-Tapia A, Buendía-Eisman A, Ferrando J. Validation of a Cross-cultural Adaptation of the Hair Specific Skindex-29 Scale to Spanish. Actas Dermosifiliogr. 2018 Jun;109(5):424-431. doi: 10.1016/j.ad.2018.02.007

Submitted 04.09.2020

Accepted 19.10.2020

Сведения об авторах:

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

Александров В.В. – старший инспектор отдела международных связей с сектором академической мобильности, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

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

Aleksandrov V.V. – senior inspector of the International Relations Department, 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: irynatsikhankouskaya@mail.ru – Тихоновская Ирина Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: irynatsikhankouskaya@mail.ru – Irina V. Tsikhankouskaya.

К ЮБИЛЕЮ МИХАИЛА АЛЕКСАНДРОВИЧА НИКОЛЬСКОГО 85 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



4 сентября 2020 г. исполнилось 85 лет кандидату медицинских наук, профессору, травматологу-ортопеду высшей квалификации, отличнику высшей школы и отличнику здравоохранения СССР Никольскому Михаилу Александровичу.

Михаил Александрович прошел большой трудовой путь от хирурга районной больницы до профессора, проректора по учебной работе Витебского медицинского института, заведующего кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии УО «ВГМУ».

Родился Михаил Александрович в селе Сильковичи Барятинского района Калужской области в России в семье учителя. В 7-летнем возрасте перенес ужасы фашистского концлагеря. После освобождения Калужской и Смоленской областей от немецких оккупантов Михаил Александрович вместе с семьей возвратился в свое село, которое оказалось полностью уничтоженным фашистами. Мать и 7 детей жили в землянке, голодали.

В 16 лет он оканчивает семилетнюю школу и поступает в Калужскую фельдшерско-акушерскую школу, которую закончил с отличием в 1955 году. В этом же году поступает в Смоленский государственный медицинский институт. С 3-его курса начал заниматься в хирургическом научном кружке на кафедре госпитальной хирургии. К окончанию института самостоятельно выполнял аппендэктомии и ассистировал при более сложных оперативных вмешательствах.

В 1961 году после окончания вуза уехал вместе с женой по распределению в Сорокинскую (Заринскую с 1979 года) районную больницу Алтайского края.

4 года работал в этой больнице хирургом и главным врачом района (2,5 года). Работа в сельском здравоохранении научила умению быстро и компетентно принимать организационные решения, диагностике, оказанию помощи при хирургической и смежной патологии.

В 1965 году Михаил Александрович поступил в клиническую ординатуру по специальности «Травматология и ортопедия» при Новосибирском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии под руководством заслуженного деятеля науки, профессора, известного вертебролога Якова Леонтьевича Цивьяна. Работа ассистентом, потом доцентом кафедры травматологии и ортопедии Новосибирского медицинского института позволила накопить опыт и мастерство.

В 1971 году Михаил Александрович успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Исходы костной пластики на телах позвонков».

В 1973 году утвержден в звании доцента. Время (10 лет), проведенное в Новосибирске в тесном сотрудничестве и учебе у замечательного и требовательного наставника профессора Якова Леонтьевича Цивьяна, были годами интенсивного труда, приобщения к ведущим ортопедам-травматологам СССР.

В 1975 году Михаил Александрович Никольский переехал в г. Витебск и в сентябре этого года избирается по конкурсу на должность доцента (1975-1984), заведующего кафедрой (1984-1992) травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии. В 1981 году Михаил Александрович был назначен первым деканом по работе с иностранными студентами и работал в этой должности до 1989 года.

В марте 1992 года сосредоточил свое внимание на работе в деканате лечебно-профилактического факультета и профессора кафедры (1989-1997), проректора по учебной работе (1997-2001), профессора кафедры и руководителя производственной практики университета (2001-2005), заведующего кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (2005-2007) и профессора кафедры с 2007 по 2015 годы.

В течение 1997-2001 года под непосредственным руководством ректора института, профессора А.Н. Косинца Михаилом Александровичем осуществлялась большая организационная и методическая работа по совершенствованию базового додипломного образования и подготовка института к аттестации и аккредитации. При активном участии Михаила Александровича институт первым из 4-х медицинских вузов Республики Беларусь успешно прошел аттестацию и аккредитацию и преобразован в университет.

Научно-исследовательская работа Михаила Александровича была связана с совершенствованием методов лечения повреждений и заболеваний позвоночника и тазобедренного сустава. Им впервые в Витебской области в 1976 году внедрена в практику операция по эндопротезированию тазобедренного сустава протезом ЦИТО-МУРА при переломах шейки бедра у людей пожилого и старческого возраста. Впервые в Республике Беларусь в 1976 году начал оперировать больных на передних отделах шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника. Им разработаны и предложены методы погружного переднего и заднего спондилодеза, которые позволили в два раза сократить сроки лечения, уменьшить тяжесть инвалидности, улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов. Им в соавторстве с доцентом В.П.Ивановым разработан и внедрен в практику метод внутренней фиксации разрывов лонного сочленения фиксатором-стяжкой.

Михаил Александрович – автор 211 научных работ и 37 рационализаторских предложений. Написано и опубликовано в соавторстве с сотрудниками кафедры 7 учебных пособий.

Главный его талант – любить, ценить, уважать людей и делать добро. Чуткость, внимательное отношение к людям – важнейшие качества его личности. Поэтому он воспитывал в студентах ответственность и уважение к пациенту. Он учил студентов любить и ценить жизнь, любить людей, помогать всем оказавшимся в беде и, конечно, выполнять главную заповедь врача – своевременно приходить на помощь больному.

Это человек большой души, щедрого сердца, наставник подрастающего поколения. В жизни руководствуется принципом: счастье человека не в том, что тебе дают, а в том, что ты можешь дать другим. Его характеризуют неодолимая тяга к знаниям и совершенству, жизненная стойкость, выносливость и жажда жизни, а также неувядаемый профессионализм, интеллигентность и доброжелательность.

За плодотворную лечебную, педагогическую и общественную работу награжден орденом Почета (2000), значками «Отличнику здравоохранения СССР» (1978), «За отличные успехи в области высшего образования» (1984), почетными грамотами, юбилейными медалями «60 и 70 лет Победы в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.» и памятным нагрудным знаком «Узнику нацизма» (2005), почетной медалью «За заслуги в развитии ВГМУ» и нагрудным знаком «Ветеран труда ВГМУ». За выдающийся вклад в научную, педагогическую и практическую деятельность в медицине и здравоохранении страны профессор М.А. Никольский отмечен президентской стипендией и назван одним из лучших врачей Беларуси.

Михаил Александрович говорит, что не достиг бы в жизни успехов, если бы не встретила Людмила Ермолаевна – его жена, настоящий любящий друг, прекрасной души человек. Они оба гордятся своей дочерью Ольгой – врачом-дерматовенерологом – и тем, что за 61 год совместной жизни сохранили неувядаемую студенческую любовь и родственность душ.

В этот торжественный день благодарим Михаила Александровича за годы его плодотворной работы в вузе и желаем ему крепкого здоровья и праздничного настроения!

*Ректорат, профессорско-преподавательский состав ВГМУ,
профсоюзный комитет, Совет ветеранов*

К ЮБИЛЕЮ СЕРГЕЯ АЛЬБЕРТОВИЧА СУШКОВА 60 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



Сушков Сергей Альбертович родился 11.10.1960 г. в деревне Плюссы Браславского района Витебской области. После окончания средней школы №4 г.Новополоцка в 1977 г. поступил в Витебский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело». В студенческие годы Сергей Альбертович принимал активное участие в работе студенческого научного общества под руководством профессоров Божко Александры Павловны и Величенко Владимира Михеевича. После окончания института в 1983 году обучался в клинической ординатуре на кафедре общей хирургии, а затем в аспирантуре. В 1991 году защитил кандидатскую диссертацию по хирургии под руководством профессора Мартова Ю.Б., присвоена ученая степень кандидата медицинских наук. С 1990 г. по 1997 г. являлся ассистентом кафедры общей хирургии ВГМИ.

С 1997 г. по 2000 г. работал в практическом здравоохранении заведующим хирургическим отделением отделенческой клинической больницы станции Витебск.

В 2000 году Сергей Альбертович возвращается в родной вуз в качестве заведующего кафедрой общей хирургии, в 2001 году ему присвоено ученое звание доцента. В дальнейшем он занимает должность декана факультета подготовки иностранных граждан, а с июня 2009 года и по настоящее время является проректором по научно-исследовательской работе ВГМУ. В 2010 г. Сушков С.А. успешно завершил обучение в Академии управления при Президенте Республики Беларусь по специальности «Управление государственными информационными ресурсами».

Сергей Альбертович – талантливый врач-хирург, автор новых методов диагностики и лечения хронических заболеваний вен, которые широко используются в клинической практике. Является членом Белорусской ассоциации хирургов, Белорусской ассоциации ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциации флебологов России, Балтийской ассоциации флебологов.

Проректор по научно-исследовательской работе Сушков С.А. особое внимание уделяет совершенствованию системы подготовки кадров высшей научной квалификации. За период его работы в университете в должности проректора по научно-исследовательской работе были подготовлены и успешно защищены 20 докторских и 171 кандидатская диссертации. 33 аспирантам и 20 молодым ученым была назначена стипендия Президента Республики Беларусь. Огромное внимание проректор уделяет развитию студенческой науки: 74% студентов принимают участие в научных исследованиях, проводимых на кафедрах. Ежегодно студенты университета становятся лауреатами Республиканского конкурса научных работ. С 2010 года университет является базовой организацией по проведению республиканского конкурса студенческих научных работ по направлениям: «Медицина фундаментальная», «Фармация».

За высокий уровень проведения конкурса Сушков С.А. награждён грамотой Министерства образования Республики Беларусь.

В 2013 г. журнал «Новости хирургии», в котором С.А. Сушков является заместителем главного редактора, успешно прошел аттестацию и первым из белорусских медицинских научных журналов был включен в информационную систему SCOPUS.

С.А. Сушков активно занимается научной и педагогической работой. Является автором более 450 научных работ. Имеет патенты, издал руководство для врачей и 8 учебных пособий. Под его руководством защищены 2 кандидатские диссертации. В настоящее время руководит выполнением 3 кандидатских диссертаций. Как ученый, разрабатывающий проблемы венозной патологии, известен в странах СНГ и Европе. Является членом редколлегий 7 научных журналов в Республике Беларусь, России, Украине, Польше. Активный участник международных и республиканских конгрессов, симпозиумов и конференций.

Сергей Альбертович Сушков награждался Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь, грамотой Администрации Президента Республики Беларусь, знаком «Отличник здравоохранения», знаком «Отличник образования», грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Министерства образования Республики Беларусь, Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь.

Коллектив научной части Витебского государственного медицинского университета сердечно поздравляет Сергея Альбертовича с юбилеем! Пусть добро и счастье, благосостояние и крепкое здоровье, бодрость и оптимизм, новые творческие успехи и удачи всегда сопутствуют Вам!

Ректорат, профессорско-преподавательский состав ВГМУ

МИХАИЛ ГРИГОРЬЕВИЧ САЧЕК

(10.01.1929 г. – 16.10.2020 г.)



16 октября 2020 г. на 92-м году жизни скончался заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии ВГМУ, Заслуженный деятель науки БССР, Почетный академик БелАМН, Почётный гражданин г. Витебска, Человек года Витебщины, доктор медицинских наук, профессор Михаил Григорьевич Сачек.

Малая родина Михаила Григорьевича – Гродненщина. Он родился в деревне Вороничи Слонимского района 10 января 1929 года в многодетной крестьянской семье Григория Ивановича и Антонины Игнатьевны Сачек.

В 1949 году, закончив Зельвенскую среднюю школу, поступил в Витебский государственный медицинский институт на лечебно-профилактический факультет.

После окончания института в 1955 году был направлен заведующим Дворецким врачебным участком Чашникского района Витебской области, где проработал до сентября 1956 года. С сентября 1956 года был переведен на должность хирурга Лепельской больницы. В 1958 году был назначен главным врачом Лепельской больницы, а затем, после упразднения районного отдела здравоохранения, – главным врачом Лепельского района. Михаил Григорьевич пользовался огромным авторитетом у населения Лепельского района. За время работы в Лепельской больнице он дважды избирался депутатом районного Совета депутатов трудящихся. В 1963 году Михаил Григорьевич был назначен главным хирургом Витебского облздравотдела.

Сотни операций, сотни спасенных жизней снискали ему уважение и титул «хирурга от Бога». Диапазон хирургических операций был самым широким и многообразным: абдоминальная и торакальная хирургия, гнойная хирургия, урология, акушерство и гинекология, ортопедия и травматология. Возглавив хирургическую службу Витебской области, М.Г. Сачек стал настоящим наставником молодых хирургов: обучал их секретам хирургического мастерства непосредственно на рабочих местах во всех районах и городах области, в любое время суток приходил на помощь в трудных ситуациях, внедрял новые технологии в практическое здравоохранение. Михаил Григорьевич никогда не отказал в помощи и защите ни одному врачу и пациенту.

В 1961 году, работая главным врачом Лепельской больницы, поступил в заочную аспирантуру по хирургии в Витебский медицинский институт. Научным руководителем стал известный хирург Лев Константинович Богуш – академик, лауреат Государственной и Ленинской премий, заведующий кафе-

дрой туберкулеза и другой легочной патологии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей города Москвы.

Природный талант, стремление к совершенству, пытливость и любознательность, склонность к научному поиску, организаторские способности позволили ему выполнить и в 1965 году защитить диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по теме «Резекция трахеи и главных бронхов», определить важное научное направление – реконструктивно-восстановительную хирургию трахеи и бронхов, а в дальнейшем возглавить целую научную школу.

В сентябре 1966 года Михаил Григорьевич начал работать в Витебском государственном медицинском институте ассистентом кафедры госпитальной хирургии. С этого времени вся его жизнь связана с alma mater. За время работы ассистентом Михаил Григорьевич проявил себя высококвалифицированным, эрудированным преподавателем. В сентябре 1971 года он избрался по конкурсу на должность доцента кафедры госпитальной хирургии. Активно работая над докторской диссертацией, в декабре 1972 года Михаил Григорьевич был переведен на должность научного сотрудника ЦНИЛ, в ноябре 1975 года успешно защитил докторскую диссертацию «Возможность восстановления функции легочной ткани после обтурационного ателектаза».

Научно-исследовательская деятельность Михаила Григорьевича Сачека была связана с разработкой органосохраняющих восстановительных операций на органах дыхания. Михаил Григорьевич разработал оригинальную экспериментальную модель ателектаза легкого и определил пределы обратимости функциональных и морфологических изменений в легких в зависимости от длительности ателектаза.

В 1978 году Михаилу Григорьевичу высшей аттестационной комиссией при Совете министров СССР было присвоено ученое звание профессора.

Проводя большую научно-педагогическую работу и систематически оказывая практическую помощь здравоохранению города Витебска и Витебской области, Михаил Григорьевич принимал самое активное участие в общественной жизни института.

Михаил Григорьевич Сачек был не только хирургом и ученым с большим именем, но и великолепным педагогом. Он много внимания уделял методике подготовки субординаторов, интернов, клинических ординаторов. Им было опубликовано большое количество работ по вопросам методики учебной и воспитательной работы со студентами и интернами. Это характеризовало Михаила Григорьевича как одного из опытейших педагогов-методистов не только нашего университета, но и всей страны, который внес большой вклад в дело подготовки высококвалифицированных врачей.

Не случайно 31 июля 1979 года он был назначен ректором Витебского государственного медицинского института и на протяжении практически 17 лет возглавлял его. Михаил Григорьевич много внимания уделял укреплению материально-технической базы института, подготовке кадров, развитию научных исследований, организации помощи практическому здравоохранению региона.

За эти годы введены в эксплуатацию новый лабораторно-теоретический корпус, спортивный зал, столовая, студенческие общежития № 1 и 2, жилой 80-квартирный дом для сотрудников, произведена реконструкция здания ЦНИЛ, были открыты: в 1981 г. – заочное отделение фармацевтического факультета, в 1986 г. – факультет усовершенствования врачей; с 1981 г. начато обучение иностранных студентов, открыто 6 новых кафедр, защищено 40 докторских и 144 кандидатские диссертации. Для практического здравоохранения было подготовлено и переподготовлено 10000 врачей и около 5 000 провизоров, которые успешно работают в медицинских учреждениях не только нашей страны, но и ближнего и дальнего зарубежья.

За заслуги в подготовке квалифицированных специалистов, за вклад в развитие медицинской науки и народного здравоохранения Указом Президиума Верховного Совета СССР в 1984 году Витебский государственный медицинский институт был награжден орденом Дружбы народов.

Михаилу Григорьевичу удавалось успешно сочетать профессиональную деятельность с общественной работой. В 1984 году Михаил Григорьевич был избран на должность заведующего кафедрой хирургических болезней № 1, в настоящее время – кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, которую он возглавлял до своей кончины.

Результат его научной деятельности – это более 350 научных работ, 35 рационализаторских предложений и изобретений, им было опубликовано 13 монографий по различным разделам торакальной и абдоминальной хирургии, под его руководством были выполнены 25 кандидатских и 4 докторские дис-

сертации, а также созданы школа хирургов и научно-педагогическая школа по торакальной и абдоминальной хирургии. В 1981 году ему было присвоено звание «Заслуженный деятель науки Белорусской ССР».

Многие ученики Михаила Григорьевича продолжают развивать его научно-педагогическую школу, определили свои научные направления, возглавляют кафедры, крупные учебные и медицинские учреждения.

Михаил Григорьевич был не только основателем научной школы. Вместе с верным спутником и соратником по жизни, любимой женой, профессором кафедры акушерства и гинекологии, Заслуженным деятелем науки Республики Беларусь Лидией Яковлевной Супрун они стали родоначальниками медицинской династии: дочь Марина Михайловна – профессор, директор Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения»; дочь Светлана Михайловна – врач функциональной диагностики поликлиники и службы общих экспертиз военно-врачебной комиссии УЗ «Медицинская служба Департамента финансов и тыла МВД по Витебской области», врач-косметолог высшей категории; внук Константин Викторович Сачек – хирург, главный врач клиники ВГМУ; правнук Никита – студент Белорусского государственного медицинского университета.

12 декабря 1997 года Михаил Григорьевич был избран Почетным действительным членом (академиком) Белорусской Академии медицинских наук.

Деятельность М.Г. Сачека была отмечена благодарностью Президента Республики Беларусь, орденом «Знак Почёта», Почётными грамотами Президиума Верховного Совета БССР, Витебского областного исполнительного комитета, Витебского городского исполнительного комитета и другими правительственными наградами. Он был награжден медалью им. Н.И.Пирогова, медалью им. академика Е.Н.Павловского, нагрудными знаками «Отличник здравоохранения БССР», «Изобретатель СССР», почетной медалью «За заслуги в развитии ВГМУ», нагрудным знаком «Ветеран труда ВГМУ».

В 1999 М.Г. Сачек стал Почетным гражданином города Витебска.

За всеми званиями, титулами, успехами и наградами стоял Человек – человек с большой буквы, большой души, порядочности и скромности, отзывчивости и доброты, строгости и принципиальности, честности.

Коллектив сотрудников и студентов университета глубоко скорбит в связи с кончиной Михаила Григорьевича и выражает свои соболезнования родным и близким покойного.

Светлая память о Михаиле Григорьевиче сохранится в истории ВГМУ на долгие годы.

*Ректорат, коллектив сотрудников
и студентов университета, Совет ветеранов*

ОНЛАЙН-ЛЕКЦИЯ ПО БИОИНФОРМАТИКЕ

1 октября 2020 года в Витебском государственном медицинском университете состоялась онлайн-лекция к.б.н. Кулемина Н.А., научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины (г. Москва). Тема выступления «Введение в методы анализа генома человека».

Сотрудники, молодые ученые и студенты ВГМУ имели возможность ознакомиться с основными понятиями биоинформатики, современными методами генотипирования. Николай Александрович в ходе своего выступления представил информацию о научно-технологических достижениях в сфере изучения генома человека, отразив основные особенности различных исследовательских подходов. Состоявшаяся лекция была информативна для всех, кто планирует научную работу, так как генетические методы исследования активно внедряются в различные сферы медицины. При этом руководство Витебского государственного медицинского университета создает все необходимые условия для развития данного направления.

ВИЗИТ ДЕЛЕГАЦИИ ПСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ ВО ГЛАВЕ С ПЕРВЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ ГУБЕРНАТОРА ПСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ В.В.ЕМЕЛЬЯНОВОЙ



25 сентября 2020 г. ВГМУ посетила делегация Псковской области во главе с первым заместителем губернатора Псковской области В.В.Емельяновой. Гости познакомились с организацией учебного процесса университета, материально-технической базой, посетили кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, клинической микробиологии. Первый заместитель губернатора Псковской области В.В.Емельянова, председатель Комитета по здравоохранению Псковской области М.В.Гарашенко и ректор Псковского государственного университета Н.А. Ильина оставили

отзыв в книге Почетных гостей. В рамках визита обсуждались вопросы перспектив сотрудничества, а также был подписан Меморандум о взаимопонимании между ВГМУ и Псковским ГУ.

ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ, ОРГАНИЗОВАННАЯ БРИТАНСКОЙ АССОЦИАЦИЕЙ ФОНИАТРОВ (THE VOICE - TOP DOWN)

19-20 сентября состоялась онлайн-конференция, организованная Британской Ассоциацией Фониатров (The Voice - Top Down), посвящённая мультидисциплинарному подходу к диагностике, лечению и профилактике заболеваний голоса. В качестве приглашенного лектора приняла участие в конференции зав. кафедрой оториноларингологии ВГМУ, к.м.н. Криштопова Марина Александровна. 45-минутная лекция под названием «Дисфония мышечного напряжения: нейрофизиологические аспекты диагностики, лечения и профилактики» была высоко оценена организаторами и участниками конференции.

ПОБЕДА ВИКТОРИИ ЗЕМКО



Аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК Виктория Юрьевна Земко стала победителем областного конкурса среди талантливых учёных и специалистов в разделе фундаментальных исследований. Так высоко было оценено применение ею новых подходов к диагностике тяжёлых форм бактериальных пневмоний. Благодаря результатам этих исследований идентификация микроорганизма, ставшего причиной заболевания, теперь происходит в течение суток, что позволяет сразу же начать точную антибактериальную терапию и добиться лучшего исхода лечения, а также значительной экономии времени и средств.

Поздравляем Викторию Юрьевну с победой и желаем ей новых успехов и открытий!

ВЕБИНАР «BI-RADS И O-RADS (СИСТЕМЫ АНАЛИЗА И ПРОТОКОЛИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛУЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ЯИЧНИКОВ И ПРИДАТКОВ) ДЛЯ УЗИ»

30 июля 2020 года сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК впервые в ВГМУ проведен онлайн-семинар на тему «BI-RADS и O-RADS (системы анализа и протоколирования результатов лучевых исследований образований молочной железы, яичников и придатков) для УЗИ» в формате вебинара. В настоящее время дистанционное обучение в сети интернет является наиболее распространенной практикой в мире, особенно актуальной в условиях пандемии COVID-19.

Основной задачей вебинара было ознакомить врачей-специалистов с современными международными системами ультразвукового анализа и протоколирования исследований очаговых образований молочной железы, яичников и придатков. Выбор данной темы связан с высокой распространённостью рака указанных локализаций в структуре онкологической заболеваемости и смертности в Республике Беларусь и трудностями диагностики данных заболеваний на ранних стадиях. Внедрение в диагностический и лечебный процесс систем BI-RADS и O-RADS, валидизированных в США, странах Европейского союза и Российской Федерации, позволяет существенно повысить точность диагностики и определения маршрута пациента, а также эффективность взаимодействия врачей различных специальностей.

Интерес к вебинару проявили более 30 специалистов: врачи-акушеры-гинекологи, врачи лучевой диагностики из государственных и частных медицинских учреждений Витебска и Витебской области, Могилева и Могилевской области, Минска. Мероприятие продолжалось почти два часа, в течение которых доцент кафедры, к.м.н. Екатерина Мицкевич помогла участникам освежить ультразвуковой лексикон; осветила базовые принципы описания и протоколирования результатов УЗИ-образований молочной железы, яичников и придатков по современным системам анализа BI-RADS и O-RADS; ознакомила с диагностическим и лечебным маршрутами пациента в зависимости от результатов УЗИ, особенностями интеграции систем в требования протоколов Республики Беларусь. Все участники вебинара получили необходимые материалы для дальнейшей практической работы.

Полученный в результате эксперимента опыт внедрения новой формы проведения занятий в ВГМУ можно считать успешным: после окончания вебинара респонденты дали высокую оценку актуальности и доступности изложенной информации, а также выразили желание участвовать в подобных обучающих онлайн-семинарах в будущем.

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 приставленные 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 19.10.2020 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 15,86.

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.
