

ISSN 1607-9906



ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

2015
Том 14
№5



ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 14

№5

2015

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году
Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Главный редактор:

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

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор,
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор,
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор,
Бурак И.И. – д.м.н., профессор,
Гидранович В.И. – д.б.н., профессор,
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор,
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Держач Ю.Н. – д.м.н., профессор,
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор,
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор,
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент,
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, зам. главного редактора,
Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, зам. главного редактора,
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор,
Косых А.А. – д.м.н., профессор,
Криштопов Л.Е. – к.м.н., доцент,
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент,
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент,
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор,
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор,
Пашков А.А. – к.м.н., доцент,
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор,
Прищепка И.М. – д.б.н., профессор,
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор,
Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор,
Семенов В.М. – д.м.н., профессор,
Сушков С.А. – к.м.н., доцент,
Усович А.К. – д.м.н., профессор,
Холод В.М. – д.б.н., профессор,
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент.

Редакционный совет:

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор,
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор,
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент,
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор,
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор,
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор,
Генералов И.И. – д.м.н., профессор,
Карпук И.Ю. – к.м.н., доцент,
Краснюк И.И. – д.м.н., профессор,
Кубилюс Р.З. – д.м.н., профессор,
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент,
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор,
Лея М.Ю. – член-корр. ЛАН, д.м.н., профессор,
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор,
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор,
Львов А.Н. – д.м.н., профессор,
Любаковская Л.А. – к.б.н., доцент,
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор,
Матлавска И. – профессор,
Моисеев Д.В. – к.ф.н., доцент,
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор,
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор,
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор,
Новикова В.И. – д.м.н., профессор,
Окороков А.Н. – к.м.н., профессор,
Осочук С.С. – д.м.н., доцент,
Пискун Д.В. – к.м.н.,
Титов Л.П. – д.м.н., профессор,
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор,
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор,
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор.

Секретариат:

Бебешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филос.н., доцент; Лапусева И.Н.; Флоряну И.А., к.филос.н., доцент.

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 26-10-93, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.
ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

СОДЕРЖАНИЕ**Обзор****А.Ю. Крылов, Ю.В. Крылов**

Андрогены и рак молочной железы (обзор литературы)

Биохимия**С.С. Осочук, С.В. Буянова, А.Ф. Марцинкевич**

Метод оценки вероятности сопряженности транспорта аторвастатина и его метаболически активных дериватов с липопротеинами низкой и очень низкой плотности

Анатомия человека**Д.Ю. Фёдоров**

Индивидуальные анатомические различия ветвления артерий твердой оболочки головного мозга человека

Патологическая физиология**А.Н. Федченко, Л.Е. Беляева, С.С. Лазуко, И.В. Лигецкая, Е.И. Ковзова**

Аллостатическая нагрузка на беременных крыс и особенности регуляции тонуса коронарных сосудов их половозрелого потомства

Внутренние болезни**Е.А. Дикарева, Е.В. Макаренко, С.И. Пиманов**

Оценка риска развития гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств, на основе международных согласительных документов

Е.А. Дикарева, Е.В. Макаренко, С.И. Пиманов

Прогнозирование развития гастропатии, индуцируемой нестероидными противовоспалительными средствами у пациентов с ревматоидным артритом

Е.Л. Катина, М.Р. Конорев

Прогностические факторы повторного образования полипов желудка после проведения эндоскопической полипэктомии

Кардиология**В.П. Подпалов, Н.С. Балашенко**

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы и биохимические параметры у пациентов с артериальной гипертензией I-II

CONTENTS**Review****5 A.Y. Krylov, Y.V. Krylov**

Androgens and breast cancer (literature review)

Biochemistry**16 S.S. Osochuk, S.V. Buyanova, A.F. Martsinkevich**

A method for estimating the probability of atorvastatin and its metabolically active derivatives association with low density and very low density lipoproteins

Human anatomy**23 D.Y. Fyodorov**

Individual anatomic differences of the human dura mater arteries branching

Pathologic physiology**32 A.N. Fedchenko, L.E. Belyaeva, S.S. Lazuko, I.V. Ligetskaya, E.I. Kovzova**

Allostatic load on pregnant rats and the peculiarities of coronary vessels tone regulation of their puberal offsprings

Internal medicine**39 E.A. Dikareva, E.V. Makarenko, S.I. Pimanov**

The estimation of the risk of the development of gastropathy induced by the intake of nonsteroid anti-inflammatory drugs, based on international consensus documents

46 E.A. Dikareva, E.V. Makarenko, S.I. Pimanov

The prognosis of the development of gastropathy induced by nonsteroid anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis

57 E.L. Katina, M.R. Konorev

Prognostic factors of the gastric polyps recurrence after performed endoscopic polypectomy

Cardiology**65 V.P. Podpalov, N.S. Balashenko**Cardiovascular system remodelling and biochemical parameters in patients with arterial hypertension of the 1st-2nd degree combined with

степени в сочетании с атеросклеротическим поражением сонных артерий

atherosclerotic lesion of carotid arteries

Хирургия

С.Д. Федянин, В.Е. Шилин

Определение минимальной подавляющей концентрации диоксидина для ведущих возбудителей хирургических инфекций

73

Surgery

S.D. Fedyanin, V.E. Shilin

The determination of the minimum inhibitory concentration of dioxydin for the leading causative agents of surgical infections

Инфекционные болезни

О.А. Голоченко

Обоснование метода оценки индивидуальной предрасположенности к острым респираторным инфекциям детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети»

78

Infectious diseases

O.A. Golyuchenko

The substantiation of a method to evaluate individual predisposition to acute respiratory infections in children of the dispensary observation group «frequently ill children»

Стоматология

И.Г. Массарский, Н.Н. Аболмасов,

И.А. Адаева, В.К. Ковальков,

А.А. Соловьев, Е.А. Статенина

Клинико-лабораторное обоснование методики подготовки депульпированных зубов к протезированию

87

Dentistry

I.G. Massarsky, N.N. Abolmasov, I.A. Adayeva,

V.K. Kovalkov, A.A. Solovyev, E.A. Statenina

Clinical and laboratory substantiation of the method used to prepare pulpless teeth for prosthetics

Н.А. Корневская

Механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами устойчивости периодонта и эмали зубов к хроническому стрессовому воздействию

100

N.A. Korenevskaya

Mechanisms of increasing the resistance of teeth periodontium and enamel to chronic stress exposure by means of iodine-containing thyroid hormones

Н.А. Сахарук, А.А. Веретенникова, Н.И. Зеков

Оценка ближайших и отдалённых результатов эндодонтического лечения.

108

N.A. Sakharuk, A.A. Veretennikova, N.I. Zekov

The evaluation of immediate and remote results of endodontic treatment

В.И. Николаюк, А.А. Кабанова,

Е.А. Карпенко

Денситометрия в диагностике патологии челюстно-лицевой области

114

V.I. Nikolayuk, A.A. Kabanova, E.A. Karpenko

Densitometry in the diagnosing of maxillo-facial area pathologies

Педагогика и психология высшей школы

Н.Ю. Коневалова, И.В. Городецкая,

С.А. Кабанова, В.В. Кугач

Исследование формирования профессиональной компетентности студентов

121

Pedagogics and psychology of higher school

N.Y. Konevalova, I.V. Gorodetskaya,

S.A. Kabanova, V.V. Kugach

The research of professional competence formation in students

Новости

128

News

Правила для авторов

132

Instructions for authors

© КРЫЛОВ А.Ю., КРЫЛОВ Ю.В., 2015

АНДРОГЕНЫ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.Ю. КРЫЛОВ*, Ю.В. КРЫЛОВ**

*ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь», г.Минск, Республика Беларусь

**УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 5-15.

ANDROGENS AND BREAST CANCER (LITERATURE REVIEW)

A.Y. KRYLOV*, Y.V. KRYLOV**

*State Educational Establishment «Institute of Professional Development and Further Training of Staff of State Committee of Forensic Expert Examinations of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

**Public Health Establishment «Vitebsk Regional Clinical Pathoanatomical Bureau», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):5-15.

Резюме.

В обзоре представлены физиологические свойства андрогенов, характеристика рецепторов андрогенов (AR), данные об уровне андрогенов в биологических жидкостях при раке молочной железы (РМЖ) и результаты иммуногистохимических (ИГХ) исследований экспрессии AR в различных биологических подтипах РМЖ. На сегодняшний день нет единого мнения о роли уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей на развитие РМЖ. Вместе с тем, наличие ряда публикаций о сложностях определения андрогенов, их прекурсоров и метаболитов в биологических жидкостях указывает на необходимость исследования наличия AR в клетках РМЖ с помощью молекулярно-биологических методов, в т.ч. ИГХ. Последние публикации о AR посвящены их ИГХ выявлению в РМЖ, прогностической роли в его развитии и прогнозе. Гипотеза, что андрогены непосредственно вовлечены в канцерогенез РМЖ, основана на наличии AR в большинстве карцином молочной железы. Иммуногистохимические данные указывают, что значительное количество низкодифференцированных РМЖ являются эстроген и прогестерон негативными, но AR позитивными. Исследования о прогностической значимости AR положительной экспрессии весьма противоречивы, однако преобладает мнение, что пациентки с опухолями, позитивными к AR, характеризуются лучшим, практически безрецидивным выживанием. В клиническом плане наибольший интерес представляют разработки AR-таргетной терапии. Это подчёркивает необходимость дальнейшего изучения AR в различных биологических подтипах РМЖ и особенно в трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ).

Ключевые слова: андрогены, рецепторы андрогенов, рак молочной железы, иммуногистохимический.

Abstract.

In this review physiological properties of androgens, the characteristic of androgens receptors (AR), data on the level of androgens in biological fluids in breast cancer (BC) and the results of immunohistochemical (IHC) researches of AR expression in various biological subtypes of BC are presented. Up to this date there is no common opinion about the role of the level of androgens and their metabolites in biological fluids samples in the development of BC. At the same time, the availability of some publications about the difficulties in determining androgens, their precursors and metabolites in biological fluids testifies to the necessity to investigate the presence of AR in the cells of BC by means of molecular and biological methods, including IHC one. Recent publications about AR are devoted to their IHC revealing in BC, prognostic role in its development and prognosis. A hypothesis, that androgens are directly involved in BC cancerogenesis, is based on the presence of AR in the majority of breast carcinomas. Immunohistochemical data indicate, that a significant amount of poorly differentiated breast carcinomas are estrogen and progesterone negative, but AR positive. The researches concerning the prognostic

value of AR positive expression are rather inconsistent, however, the opinion prevails, that female patients with tumours positive to AR, are characterised by the best, practically recurrence-free survival. In clinical view the elaborations of AR- targeted therapy are of the greatest interest. It emphasizes the necessity of further AR studying in various biological subtypes of BC and especially in triple negative breast cancer (TNBC).

Key words: androgens, androgens receptors, breast cancer, immunohistochemical.

Общеизвестно, что рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин и характеризуется высокой смертностью. В связи с чем, разработка всех аспектов данной проблемы является чрезвычайно актуальной.

В последние десятилетия наметился значительный прогресс в химиотерапии РМЖ [1]. Это произошло благодаря накоплению знаний о биологической гетерогенности выявляемой с помощью молекулярно-биологических методов и внедрению их в практику. Изучение этими методами экспрессии генов позволило установить несколько биологических подтипов РМЖ, отличающихся подходами к лекарственной терапии. Вследствие того, что получение информации о генной экспрессии этими методами технически сложна и не всегда возможно, М.Сheang (2008) предложил использовать как полезный «суррогат» результаты ИГХ экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), Ki67, Her2/neu и на основании экспрессии данных маркеров классифицировать подтипы РМЖ для выбора метода его лекарственной терапии [2].

В 2011, 2013 и 2015 гг. были проведены международные конференции по РМЖ в St.Galen, на которых были выделены биологические подтипы РМЖ, выявляемые на основании молекулярно-биологических и ИГХ исследований и требующие различных подходов к лекарственной терапии. В настоящее время по классификации St.Galen (2015) выделяют 4

биологических подтипа РМЖ (табл. 1).

Наиболее агрессивным биологическим подтипом РМЖ является тройной негативный РМЖ (ТНРМЖ). Он характеризуется отсутствием в раковых клетках рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2/neu, плохим прогнозом, низкой выживаемостью, не подлежит терапии Трастузумабом и гормональными препаратами, а требует интенсивной терапии цитостатиками [3]. Доля ТНРМЖ, по данным разных авторов, колеблется от 11 до 22% РМЖ [4].

В последние годы появились публикации, в которых указывается на наличие ИГХ экспрессии рецепторов андрогенов (AR) клетками ТНРМЖ, что открывает перспективы разработки таргетной терапии при этом типе РМЖ.

Настоящая статья посвящена обзору литературы о роли андрогенов и их рецепторов при РМЖ.

Андрогены

Андрогены - общее собирательное название группы стероидных мужских половых гормонов, производимых половыми железами (семенниками у мужчин и яичниками у женщин) и корой надпочечников и обладающих свойством в определённых концентрациях вызывать андрогенез, вирилизацию организма - развитие мужских вторичных половых признаков — у обоих полов. К андрогенам относятся следующие гормоны: тестостерон; диги-

Таблица 1 – Классификация подтипов РМЖ для выбора методов лечения

Подтипы РМЖ
Тройной негативный
Негативный к гормональным рецепторам & HER2-позитивный
Позитивный к гормональным рецепторам & HER2-позитивный
Позитивный к гормональным рецепторам & HER2-негативный – разновидности протоковой болезни
- высокорепцепторный, с низкой пролиферативной активностью, с низким бременем опухоли («luminal А-подобный»)
- промежуточный
- низкорепцепторный, с высокой пролиферативной активностью, с высоким бременем опухоли («luminal В-подобный»)

дротестостерон; андростерон; андростендион; андростендиол.

Физиологические свойства андрогенов

Андрогены оказывают сильное анаболическое и антикатаболическое действие, повышают синтез белков и тормозят их распад. Повышают утилизацию глюкозы клетками за счёт повышения активности гексокиназы и других гликолитических ферментов. Понижают уровень глюкозы в крови. Увеличивают мышечную массу и силу. Способствуют снижению общего количества подкожного жира и уменьшению жировой массы по отношению к мышечной массе, но могут увеличить отложения жира по мужскому типу (на животе) при одновременном уменьшении отложений жира в типично женских местах (ягодицы и бедра, грудь). Понижают уровень холестерина и липидов в крови, тормозят развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых, но в меньшей степени, чем эстрогены (отчасти именно поэтому у мужчин продолжительность жизни меньше и сердечно-сосудистые заболевания чаще и развиваются в более молодом возрасте, чем у женщин). Андрогены повышают возбудимость психосексуальных центров ЦНС, либидо (сексуальное влечение) у обоих полов, частоту и силу эрекции полового члена у мужчин, силу эрекции клитора у женщин. У женщин андрогены понижают секрецию влагалищной смазки, в силу чего при высоком уровне андрогенов у женщин вагинальный половой акт может стать болезненным.

Андрогены вызывают появление или развитие мужских вторичных половых признаков: понижение и огрубление голоса; рост волос на лице и теле по мужскому типу; превращение пушковых волос на лице и теле в терминальные; усиление секреции пота и изменение его запаха; у мужчин — увеличение размеров полового члена и яичек до генетически заданного максимума, пигментацию мошонки и развитие складчатости кожи мошонки, пигментацию сосков; формирование мужского типа лица и скелета; увеличение размеров простаты и количества секрета в ней.

При определённой генетической предрасположенности (наличии в коже головы фермента 5-альфа-редуктазы) андрогены могут вызывать облысение головы по мужскому типу.

У женщин андрогены в характерных для мужчин концентрациях вызывают: увеличение

размеров клитора и половых губ и сближение половых губ (что делает их более похожими на мошонку); частичную атрофию молочных желез, матки и яичников; прекращение менструаций и овуляций, бесплодие.

У беременной на ранних стадиях высокие концентрации андрогенов вызывают выкидыш в связи с остановкой роста размеров матки и создающейся в матке «теснотой» для плода, несмотря на то, что сами по себе андрогены вызывают расслабление мускулатуры матки подобно прогестерону.

Повышенное содержание половых гормонов приводит к уменьшению продолжительности жизни организма, увеличивая его износ.

Рецепторы андрогенов

Андроген рецептор (AR) – член семейства стероидных гормональных рецепторов, который функционирует как классический лиганд-активированный интрацеллюлярный фактор транскрипции [5].

Анализ литературы показывает, что AR-регулирующие гены широко варьируют в различных клеточных линиях особенно при патологии. Например, при раке простаты, в случаях резистентных к кастрации опухолях (CRPC), в ткани обнаруживают прекурсоры стероидных гормонов, такие как PSA (простат-специфический антиген) и др. Подробнее механизмы активации AR представлены в публикации Payal D Shah (2013) [6].

В настоящее время AR выявляются с помощью молекулярно-биологических методов, в частности Gonzalez-Angulo и коллеги использовали молекулярно-биологические методы для измерения AR [7], однако на практике, при раке простаты, а в последние годы и при РМЖ, особенно при ТНРМЖ, используются ИГХ методы.

Агонисты андрогена, такие как тестостерон и дегидротестостерон, функционируют через закрепление с внутриклеточным AR. AR экспрессия выражена в нормальной ткани молочной железы и в клетках большинства биологических подтипов РМЖ. Иммуногистохимически AR локализуется совместно с рецепторами эстрогена и прогестерона в эпителиальных клетках, но отсутствуют в миоэпителии и строме [8].

Ген AR расположен на X хромосоме без соответствующей аллели на Y. Таким образом, он функционирует исключительно как единственный ген копии, что подтверждается полной утратой эффекта андрогена у мужчин с инактивирующей мутацией AR [9].

Андрогены при раке молочной железы в биологических жидкостях

Считается, что эстрогены стимулируют, а андрогены подавляют развитие молочной железы независимо от пола. Это подтверждается рядом фактов. Так, избыток андрогенов из-за опухоли или гиперплазии надпочечников подавляет развитие молочной железы у девочек, несмотря на нормальный уровень эстрогенов [10]. У кастрированных транссексуалов при переходе от мужчины к женщине лечение эстрогенами стимулирует рост грудной железы с формированием долек. Напротив использование эстрогенов у транссексуалов от женщины к мужчине приводит к атрофии молочной железы [11]. Лечение эстрогенами рака простаты приводит к увеличению грудных желез и уменьшению уровня тестостерона в сыворотке крови [11].

Длительное лечение эстрогеном увеличивает риск развития рака молочной железы и у мужчин и у женщин через эстрогенную стимуляцию пролиферации эпителия молочной железы. Предполагается дополнительный канцерогенный эффект метаболитами эстрогена [12].

Имеются публикации об уровнях андрогенных гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях при РМЖ. В первом проспективном исследовании в этой области были найдены очень низкие уровни метаболитов андрогена в моче у женщин, в пременопаузе у которых впоследствии развился рак молочной железы [13]. В связи с чем авторы предложили защитную роль андрогенов в возникновении РМЖ.

Напротив, в недавнем проспективном исследовании предклимактерических женщин не было обнаружено различий между плазменным уровнем андрогена и риском рака молочной железы [14]. Кроме того, среди пременопаузальных женщин высокие уровни тестостерона и андрогена ассоциировались с увеличением риска развития инвазивной ER+ PR+ опухоли, хотя различия статистически были не достоверны [15].

В отдельных эпидемиологических исследованиях обнаружена корреляция между циркулирующей андрогенов, таких как тестостерон и риском развития РМЖ. Однако эти данные сами авторы подвергают сомнению, вследствие того, что полученные уровни андростендиона и тестостерона были весьма переменными, а образцы крови в коллекциях не всегда были стандартизированы [16].

В недавнем исследовании Dimitrakakis C et al. (2009), уровни тестостерона и DHEA-S в слюне были статистически значимо ниже у пациенток с РМЖ, по сравнению с группой контроля, и эти различия были более выраженными у женщин после менопаузы. Пациентки с РМЖ, по сравнению с контролем, характеризовались низким уровнем андрогена и относительным дисбалансом половых гормонов, за счёт уровня эстрогенов [17].

Анализ эпидемиологических проспективных исследований о роли уровня андрогенных гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях (плазма, моча, слюна) показывают, что результаты этих исследований можно разделить на 3 группы:

1) Повышенный уровень андрогенов связан с увеличением риска развития РМЖ [15, 18-21].

2) Высокие уровни андрогенов обладают протекторным действием для возникновения РМЖ [17, 22-27].

3) Связь между сывороточной концентрацией андрогенов и риском РМЖ отсутствует [28].

Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения о роли уровня андрогенов и их метаболитов в образцах биологических жидкостей на развитие РМЖ. Вместе с тем, наличие ряда публикаций о сложностях определения андрогенов, их прекурсоров и метаболитов в биологических жидкостях, указывает на необходимость исследования наличия AR в клетках РМЖ с помощью молекулярно-биологических, в т.ч. иммуногистохимических методов.

Экспрессия AR в различных биологических подтипах РМЖ

Общеизвестно, что РМЖ является высоко гормонально-зависимым новообразованием. Недавними молекулярно-биологическими

исследованиями установлено, что AR играют важную роль при РМЖ и экспрессируются при ТНРМЖ. Это возродило интерес к изучению AR при изучении канцерогенеза РМЖ [29].

По данным различных авторов, RA экспрессируются в 10-90% всех случаев РМЖ и относятся к наиболее часто экспрессируемым ядерным рецепторам [30, 31, 32]. В проведенных ретроспективных исследованиях показано, что в ER+ и PR+ опухолях экспрессия AR широко варьирует от 9% до 50% [27, 33, 34] и чаще хорошо выражена в ER+ опухолях с апокриновой дифференцировкой [35].

В недавнем тройном проспективном исследовании пациенток с метастатическим ER+ PR+ РМЖ, AR были обнаружены у 12% причем уровень экспрессии AR был более 10% клеток [36].

В исследовании Julia Y.S. Tsang et al. (2014 г.) [37] представлен обзор AR при РМЖ, а также анализировалась экспрессия AR в большой когорте пациенток с РМЖ (1144 случая первичного инвазивного). Ими было проведено сопоставление значительного числа основных клинико-морфологических характеристик РМЖ с его биологическими подтипами. Хотя уровень экспрессии AR в их исследовании был несколько ниже, чем в других исследованиях (менее 60%), его уровень был сопоставим с зарегистрированным в ER+ опухолях, по данным опубликованных ранее сообщений. Низкий уровень мог быть связан с более молодым возрастом в этой когорте, т.к. повышенный уровень экспрессии AR связан с постменопаузой [38]. Экспрессия AR была обнаружена, в основном, в ER+ опухолях и ассоциировалась с экспрессией прогестерона, низким грэйдом и вовлечением в процесс лимфатических узлов. [35]. Представляется интересным, что ассоциация AR с этими факторами различалась в ER+ и ER- опухолях, что предполагает различную роль AR в патогенезе.

В ER+ опухолях экспрессия AR была ассоциирована с низким pT, низким грэйдом и PR позитивностью, и соответственно лучшим результатом. Благоприятный эффект экспрессии AR мог быть результатом подавления рецепторами андрогенов сигнальных путей рецепторов эстрогена. [39]. Тем не менее, в этом исследовании прогностическая роль AR не была установлена, как и в исследованиях других авторов [40].

Далее, в этом исследовании проведен анализ основывающийся на изучении двух подтипов люминального В РМЖ [41]. В Her2+ люминальных В РМЖ, AR экспрессия показывала независимый благоприятный эффект, но таких отличий не было выявлено в Her2- люминального В РМЖ. Можно предположить, что наличие AR экспрессии позволит идентифицировать прогноз у пациенток с люминальным В РМЖ. К такому же заключению пришёл и Castellano et al. (2010 г.) [42].

Дальнейшие исследования показали, что положительный эффект наличия AR может ограничиваться только Her2+ люминальным В РМЖ. В то же время в отдельных исследованиях указывается, что утрата AR может ускорить развитие HER2-индуцированного РМЖ у мышей [43], а также индуцирует Her2 в ER-РМЖ [44]. Подобный механизм возможен и в ER+ опухолях. В ER- опухолях AR экспрессия была ассоциирована с фенотипическими апокриновыми признаками, отсутствием некрозов, положительной EGFR, и HER2 экспрессией и отсутствием базальных маркеров (C-kit, CK5/6, CK14 и aB-crystallin). Изучение профиля генной экспрессии позволила описать MA (молекулярно-апокриновый) подтип, имеющий фенотипически апокриновые черты, активирующийся путём андрогеновой рецепции и частой амплификацией HER2 [29].

Результаты, полученные у пациенток с молекулярно-апокриновым подтипом, являются сходными с базальноподобным РМЖ. ER-, PR-, AR+ были использованы для выделения MA подтипа РМЖ [35].

Полученные в этом исследовании данные также говорят о том, что экспрессия AR позволяет идентифицировать подгруппу ER-РМЖ. Поэтому взамен показателей генной экспрессии недавно была предложена новая ИГХ сигнатура для MA (ER- HER2+ и/или GCDFP15+) [45]. Эта дефиниция может быть использована для идентификации MA опухолей в этой когорте. При изучении корреляции результаты для MA опухоли были весьма схожи с AR+ РМЖ, однако более 50% ИГХ идентифицированных карцином не экспрессировали AR, в частности ER-, HER2+ случаи. Аналогично, более 50% опухолей с апокриновым фенотипом были AR-. Данные результаты указывают, что определение AR иммуногистохимически не может быть использовано

для выявления МА подтипа. Фактически МА подтип характеризуется активацией по пути AR. AR-таргетированная генная активация, возможно, встречается в других сигнальных путях, независимых от AR рецепторов [35]. Кроме того, ИГХ –определенные МА РМЖ не отличаются худшими результатами, по сравнению с базальноподобным РМЖ. AR+МА РМЖ являются менее агрессивными, чем AR–МА РМЖ.

Одним из ограничений данного исследования было то, что FISH анализ не был выполнен в сомнительных случаях; таким образом, некоторые из них могли быть ошибочно отнесены к негативным. Однако сомнительные случаи составили низкий процент HER2 негативных пациенток, и среди них, по данным предшествующих исследований, только для небольшой части случаев была необходима генная амплификация, что вряд ли может повлиять на общее заключение. Результаты данного исследования показывают, что экспрессия AR была различной в ER+ и ER- РМЖ. В ER+ РМЖ AR экспрессия была ассоциирована с благоприятными клинико-морфологическими чертами и лучшим исходом. В частности в ER+ HER2+ карциномах люминального В РМЖ. В ER- РМЖ AR экспрессия была ассоциирована с чертами, отличающимися от базально-подобного РМЖ, и эти признаки были найдены в МА РМЖ. Однако экспрессия одних AR не может служить хорошим маркером МА РМЖ. В то же время экспрессия AR в МА РМЖ может иметь прогностическое значение.

В многочисленных исследованиях, изучающих прогностическую значимость AR экспрессии в РМЖ, большинство авторов сообщают, что AR положительные опухоли ассоциируются с благоприятными клинико-патологическими признаками. В ER+ опухолях обнаружение экспрессии AR соответствует низкому Грейду, длительной без рецидивной выживаемостью, отсутствием метастазов в лимфоузлах [33, 38, 40, 42, 46, 47].

Экспрессия AR в ТНРМЖ, по данным отдельных авторов, встречается приблизительно в 2% случаев, однако, учитывая то обстоятельство, что РМЖ является наиболее частой онкологической патологией у женщин (в США в 2013 г. впервые диагностировано 230 000 случаев). Поэтому этот небольшой

процент в абсолютных цифрах сравним с количеством случаев вновь выявленной хронической миелоидной лейкемией [6].

По данным других авторов, AR экспрессируется в 10-43% ТНРМЖ, однако прогностическая ценность AR экспрессии в этом подтипе РМЖ пока неясна, хотя в некоторых исследованиях указывается на уменьшение смертности [33], некоторые исследователи не находят влияние AR экспрессии [48], а некоторые отмечают лучший прогноз [33, 49, 50, 51]. Например, Hu et al. (2011 г.), анализируя AR экспрессию в 211 случаях ТНРМЖ, отметил в 83% увеличение общей смертности в AR негативной группе [33]. Более того, McGhan et al. (2014 г.) обнаружили, что AR экспрессии соответствует более высокая клиническая стадия и увеличение частоты наличия метастазов в подмышечных лимфоузлах [52]. Напротив, в некоторых исследованиях AR позитивные ТНРМЖ характеризовались уменьшением частоты наличия метастазов в лимфоузлах [53, 54], меньшими размерами опухолями, более высокой дифференцировкой [55]. Возможно, эти различия связаны с разными подходами к оценке позитивности AR экспрессии (>0 или $\geq 10\%$) [52].

В последние годы появились публикации, в которых описаны попытки таргетной терапии AR+ РМЖ. Антиандрогены и ранее использовались при ряде состояний с гиперандрогенемией. Например при аменорее, андрогеной алапении и гирсутизме, при некоторых опухолях яичника (смотри обзор Papadatos-Pastos et al. (2011 г.). В исследовании Gucalp et al. (2013 г.) изучалась эффективность антиандрогена bicalutamida у пациенток с AR+ метастатического РМЖ (ИГХ) $\geq 10\%$, ER- и PR- [56]. 26 пациенток ежедневно получали 150мг bicalutamida во время прогрессирования болезни. При этом все пациентки хорошо переносили препарат, а у 19% было отмечено 6-месячное клиническое улучшение состояния. Автором планируется изучить также эффективность и другого антиандрогена – Enzalutamide и clinicaltrials.

В исследовании Valerie N и соавторов (2015 г.) сообщается о положительном эффекте при AR+ ТНРМЖ путем изучения его клеток *in vivo* [57].

В преклиническом исследовании эффекта Enzalutamide и bicalutamida Dawn R

Cochrane et al. (2014 г.) в клеточных линиях ER+ (AR+) РМЖ показано, что Enzalutamide более эффективно, чем тамоксифен, снижает пролиферацию как в ER+, так и в ER-, однако не увеличивает апоптоз. Авторы считают необходимым начать клинические испытания Enzalutamide для лечения AR+ опухолей независимо от ER статуса, поскольку он блокирует андроген и эстроген медиацию опухолевого роста [58].

Таким образом, последние публикации о RA посвящены их ИГХ выявлению в РМЖ, прогностической роли в его развитии и прогнозе. Гипотеза, что андрогены непосредственно вовлечены в канцерогенез РМЖ, основана на наличии AR в большинстве карцином молочной железы. Иммуногистохимические данные указывают, что значительное количество низкодифференцированных РМЖ являются – эстроген и прогестерон негативными, но AR позитивными. Данные исследования о прогностической значимости ИГХ исследования AR положительной экспрессии весьма противоречивы, однако преобладает мнение, что пациентки с опухолями позитивными к AR, характеризуются лучшим практически безрецидивным выживанием [27]. В клиническом плане наибольший интерес представляют разработки AR-таргетной терапии в ER- РМЖ. Это подчёркивает необходимость дальнейшего изучения AR в различных биологических подтипах РМЖ и особенно в ТНРМЖ.

Статья выполнена в рамках гранта Президента Республики Беларусь на разработку и внедрение в практическое здравоохранение клиничко-морфологического анализа фармакодиагностики злокачественных образований, подлежащих таргетной терапии. Данный анализ поможет внедрить новые подходы к оценке иммуногистохимической экспрессии опухолевых маркеров, на основании которой назначается дорогостоящая, но высокоэффективная таргетная терапия.

Литература

1. Биологическое обоснование планирования лечения рака молочной железы / В. Семиглазов [и др.] // Врач. – 2012. – № 11. – С. 2-4.
2. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype / M. C. Cheang [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2008 Mar. – Vol. 14, N 5. – P. 1368-1376.
3. Тюляндин, С. А. Тройной негативный рак молочной железы / С. А. Тюляндин, М. Б. Стенина, М. А. Фролова // Практик. онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 247-252.
4. Triple negative breast cancer: disease entity or title of convenience? / L. Carey [et al.] // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2010 Dec. – Vol. 7, N 12. – P. 683-692.
5. Gao, W. Androgen receptor as a therapeutic target / W. Gao // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2010 Oct. – Vol. 62, N 13. – P. 1277-1284.
6. Shah, P. D. The role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer / P. D. Shah, A. Gucalp, T. A. Traina // Women's Health. – 2013. – Vol. 9, N 4. – P. 351-360.
7. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer / A. M. Gonzalez-Angulo [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2009. – Vol. 15, N 7. – P. 2472-2478.
8. Primate mammary gland insulin-like growth factor system: cellular localization and regulation by sex steroids / J. Zhou [et al.] // J. Investig. Med. – 2001 Jan. – Vol. 49, N 1. – P. 47-55.
9. Avila, D. M. The androgen receptor (AR) in syndromes of androgen insensitivity and in prostate cancer / D. M. Avila, S. Zoppi, M. J. McPhaul // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2001 Jan-Mar. – Vol. 76, N 1/5. – P. 135-142.
10. Virilizing adrenal adenoma and primary amenorrhea in a girl with adrenal hyperplasia / G. Forsbach [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2000 Feb. – Vol. 263, N 3. – P. 134-136.
11. Male breast adenocarcinoma in a prostate cancer patient following prolonged anti-androgen monotherapy / P. Karamanakos [et al.] // Anticancer. Res. – 2004. – Vol. 24, N 2C. – P. 1077-1081.
12. Yager, J. D. Estrogen carcinogenesis in breast cancer / J. D. Yager, N. E. Davidson // N. Engl. J. Med. – 2006 Jan. – Vol. 354, N 3. – P. 270-282.
13. The urinary excretion of 11-deoxy-17-oxosteroids and 17-hydroxycorticosteroids by normal Japanese and British women / R. D. Bulbrook [et al.] // J. Endocrinol. – 1967 Aug. – Vol. 38, N 4. – P. 401-406.
14. Plasma adrenal androgens and risk of breast cancer in premenopausal women / J. H. Page [et al.] // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2004 Jun. – Vol. 13, N 6. – P. 1032-1036.
15. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women / A. H. Eliassen [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2006 Oct. – Vol. 98, N 19. – P. 1406-1415.
16. Lobo, R. A. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options / R. A. Lobo // Obstet. Gynecol. Surv. – 2001 Jun. – Vol. 56, N 6. – P. 361-376.
17. 0216 Testosterone protection: Salivary hormone levels in newly diagnosed breast cancer patients / S. Marinopoulos [et al.] // The Breast. – 2009 Mar. – Vol. 18, N 1. – P. S72.
18. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women / R. M. Tamimi

- [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006 Jul. – Vol. 166, N 14. – P. 1483-1489.
19. Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients / A. Micheli [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007 Jul. – Vol. 25, N 19. – P. 2685-2690.
 20. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies / T. Key [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2002 Apr. – Vol. 94, N 8. – P. 606-616.
 21. The association of plasma DHEA and DHEA sulfate with breast cancer risk in predominantly premenopausal women / S. S. Tworoger [et al.] // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2006 May. – Vol. 15, N 5. – P. 967-971.
 22. Testosterone inhibits estrogen/progesterone-induced breast cell proliferation in postmenopausal women / M. Hoffling [et al.] // *Menopause.* – 2007 Mar-Apr. – Vol. 14, N 2. – P. 183-190.
 23. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy / C. Dimitrakakis [et al.] // *Menopause.* – 2004 Sep-Oct. – Vol. 11, N 5. – P. 531-535.
 24. 5 α -reductases in human breast carcinoma: possible modulator of in situ androgenic actions / T. Suzuki [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001 May. – Vol. 86, N 5. – P. 2250-2257.
 25. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study / C. A. Haiman [et al.] // *Cancer. Res.* – 200 Feb. – Vol. 62, N 4. – P. 1045-1049.
 26. Increased frequency of long androgen receptor CAG repeats in male breast cancers / H. E. MacLean [et al.] // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2004 Dec. – Vol. 88, N 3. – P. 239-246.
 27. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers / Y. Ogawa [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2001 Oct. – Vol. 13, N 5. – P. 431-435.
 28. A comprehensive analysis of the androgen receptor gene and risk of breast cancer: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3) / D. G. Cox [et al.] // *Breast. Cancer. Res.* – 2006. – Vol. 8, N 5. – P. R54.
 29. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis / P. Farmer [et al.] // *Oncogene.* – 2005 Jul. – Vol. 24, N 29. – P. 4660-4671.
 30. Brys, M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? / M. Brys // *Med. Sci. Monit.* – 2000 Mar-Apr. – Vol. 6, N 2. – P. 433-438.
 31. Liao, D. J. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland / D. J. Liao, R. B. Dickson // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2002 Feb. – Vol. 80, N 2. – P. 175-189.
 32. Isola, J. J. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors / J. J. Isola // *J. Pathol.* – 1993 May. – Vol. 170, N 1. – P. 31-35.
 33. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women / R. Hu [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2011 Apr. – Vol. 17, N 7. – P. 1867-1874.
 34. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies / F. Moinfar [et al.] // *Cancer.* – 2003 Aug. – Vol. 98, N 4. – P. 703-711.
 35. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation / L. A. Niemeier [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2010 Feb. – Vol. 23, N 2. – P. 205-212.
 36. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC) / A. Gucalp [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 20, 18 suppl.
 37. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers / J. Y. Tsang [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014 Jul. – Vol. 21, N 7. – P. 2218-2228.
 38. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations / S. N. Agoff [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2003 Nov. – Vol. 120, N 5. – P. 725-731.
 39. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties / V. Panet-Raymond [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2000 Sep. – Vol. 167, N 1/2. – P. 139-150.
 40. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers / S. Park [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22, N 8. – P. 1755-1762.
 41. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 / A. Goldhirsch [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2011 Aug. – Vol. 22, N 8. – P. 1736-1747.
 42. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers / I. Castellano [et al.] // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2010 Dec. – Vol. 124, N 3. – P. 607-617.
 43. Reduced androgen receptor expression accelerates the onset of ERBB2 induced breast tumors in female mice / M. C. Hodgson [et al.] // *PLoS One.* – 2013 Apr. – Vol. 8, N 4. – P. e60455.
 44. Naderi, A. A functionally significant cross-talk between androgen receptor and ErbB2 pathways in estrogen receptor negative breast cancer / A. Naderi, L. Hughes-Davies // *Neoplasia.* – 2008 Jun. – Vol. 10, N 6. – P. 542-548.
 45. Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER2 or GCDFP15 / J. Lehmann-Che [et al.] // *Breast. Cancer. Res.* – 2013 May. – Vol. 15, N 3. – P. R37.
 46. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer / W. Schippinger [et al.] // *Virchows. Archiv.* – 2006 Jul. – Vol. 449, N 1. – P. 24-30.
 47. Prognostic relevance of androgen receptor detection in operable breast cancer / H. Søiland [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2008 Dec. – Vol. 98, N 76. – P. 551-558.
 48. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas / I. Mrklic' [et al.] // *Acta Histochemica.* – 2013 May. – Vol. 114, N 4. – P. 344-348.
 49. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1 / J. L. Robinson [et al.] // *EMBO J.* – 2011 Jun. – Vol. 30, N 15. – P. 3019-3027.

50. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor-expressing triple-negative breast carcinoma / L. M. Sutton [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2012 Oct. – Vol. 138, N 4. – P. 511-516.
51. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer / D. Tang [et al.] // *Medical. Oncol.* – 2012 Jun. – Vol. 29, N 2. – P. 526-533.
52. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype / L. J. McGhan [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014 Feb. – Vol. 21, N 2. – P. 361-367.
53. Prognostic markers in triple-negative breast cancer / E. A. Rakha [et al.] // *Cancer.* – 2007 Jan. – Vol. 109, N 1. – P. 25-32.
54. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray / J. He [et al.] // *Med. Oncol.* – 2012 Jun. – Vol. 29, N 2. – P. 406-410.
55. Expression of androgen receptors in primary breast cancer / S. Park [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2010 Mar. – Vol. 21, N 3. – P. 488-492.
56. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer / A. Guzalp [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2013 Oct. – Vol. 19, N 19. – P. 5505-5512.
57. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo / V. N. Barton [et al.] // *Mol. Cancer. Ther.* – 2015 Mar. – Vol. 14, N 3. – P. 769-778.
58. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide / D. R. Cochrane [et al.] // *Breast. Cancer. Res.* – 2014 Jan. – Vol. 16, N 1. – P. R7.

Поступила 14.09.2015

Принята в печать 08.10.2015

References

- Semiglazov V, Semiglazov V, Paltuev R, Semiglazova T, Dashjan G. Biologicheskoe obosnovanie planirovaniya lecheniya raka molochnoj zhelezy [Biological justification of planning of a cancer therapy of a mammary gland]. *Vrach.* 2012;(11):2-4.
- Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res.* 2008 Mar;14(5):1368-76.
- Tyulyandin SA, Stenina MB, Frolova MA. Trojnoj negativnyj rak molochnoj zhelezy [Triad negative breast cancer]. *Prakt. onkologija.* 2010;11(4):247-52.
- Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L. Triple negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Dec;7(12):683-92.
- Gao W. Androgen receptor as a therapeutic target. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 Oct;62(13):1277-84.
- Shah PD, Guzalp A, Traina TA. The role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Women's Health.* 2013;9(4):351-60.
- Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Bertram F, Traina TA, Hudis C, Hortobagyi GN, Gerald WL, Mills GB, Hennessy BT. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009 Apr;15(7):2472-8.
- Zhou J, Anderson K, Bievre M, Ng S, Bondy CA. Primate mammary gland insulin-like growth factor system: cellular localization and regulation by sex steroids. *J Investig Med.* 2001 Jan;49(1):47-55.
- Avila DM, Zoppi S, McPhaul MJ. The androgen receptor (AR) in syndromes of androgen insensitivity and in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001 Jan-Mar;76(1-5):135-42.
- Forsbach G, Güitrón-Cantú A, Vázquez-Lara J, Mota-Morales M, Díaz-Mendoza ML. Virilizing adrenal adenoma and primary amenorrhea in a girl with adrenal hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2000 Feb;263(3):134-6.
- Karamanakos P, Mitsiades CS, Lembessis P, Kontos M, Trafalis D, Koutsilieris M. Male breast adenocarcinoma in a prostate cancer patient following prolonged anti-androgen monotherapy. *Anticancer Res.* 2004 Mar-Apr;24(2C):1077-81.
- Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jan;354(3):270-82.
- Bulbrook RD, Thomas BS, Utsunomiya J, Hamaguchi E. The urinary excretion of 11-deoxy-17-oxosteroids and 17-hydroxycorticosteroids by normal Japanese and British women. *J Endocrinol.* 1967 Aug;38(4):401-6.
- Page JH, Colditz GA, Rifai N, Barbieri RL, Willett WC, Hankinson SE. Plasma adrenal androgens and risk of breast cancer in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Jun;13(6):1032-6.
- Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, Hankinson SE. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Oct;98(19):1406-15.
- Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv.* 2001 Jun;56(6):361-76.
- Marinopoulos S, Dimitrakakis C, Tsiginou A, Ambela C, Antsaklis A. 0216 Testosterone protection: Salivary hormone levels in newly diagnosed breast cancer patients. *The Breast.* 2009 Mar;18(1):S72.
- Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2006 Jul;166(14):1483-9.
- Micheli A, Meneghini E, Secreto G, Berrino F, Venturelli E, Cavalleri A, Camerini T, Di Mauro MG, Cavadini E, De Palo G, Veronesi U, Formelli F. Plasma testosterone and prognosis of postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007 Jul;25(19):2685-90.
- Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex

- hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Apr;94(8):606-16.
21. Tworoger SS, Missmer SA, Eliassen AH, Spiegelman D, Folkert E, Dowsett M, Barbieri RL, Hankinson SE. The association of plasma DHEA and DHEA sulfate with breast cancer risk in predominantly premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May;15(5):967-71.
 22. Hofling M, Hirschberg AL, Skoog L, Tani E, Hägerström T, von Schoultz B. Testosterone inhibits estrogen/progesterone-induced breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause.* 2007 Mar-Apr;14(2):183-90.
 23. Dimitrakakis C, Jones RA, Liu A, Bondy CA. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy. *Menopause.* 2004 Sep-Oct;11(5):531-5.
 24. Suzuki T, Darnel AD, Akahira JI, Ariga N, Ogawa S, Kaneko C, Takeyama J, Moriya T, Sasano H. 5 α -reductases in human breast carcinoma: possible modulator of in situ androgenic actions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):2250-7.
 25. Haiman CA, Brown M, Hankinson SE, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC, Kantoff PW, Hunter DJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Cancer Res.* 2002 Feb 15;62(4):1045-9.
 26. MacLean HE, Brown RW, Beilin J, Warne GL, Zajac JD. Increased frequency of long androgen receptor CAG repeats in male breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2004 Dec;88(3):239-46.
 27. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H, Sakurai K, Inoue T, Nishiguchi Y. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol.* 2008 Oct;13(5):431-5.
 28. Cox DG, Blanché H, Pearce CL, Calle EE, Colditz GA, Pike MC, Albanes D, Allen NE, Amiano P, Berglund G, Boeing H, Buring J, Burt N, Canzian F, Chanock S, Clavel-Chapelon F, Feigelson HS, Freedman M, Haiman CA, Hankinson SE, Henderson BE, Hoover R, Hunter DJ, Kaaks R, Kolonel L, Kraft P, LeMarchand L, Lund E, Palli D, Peeters PH, Riboli E, Stram DO, Thun M, Tjonneland A, Trichopoulos D, Yeager M. A comprehensive analysis of the androgen receptor gene and risk of breast cancer: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Breast Cancer Res.* 2006;8(5):R54.
 29. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, Macgrogan G, Bergh J, Cameron D, Goldstein D, Duss S, Nicoulaz AL, Brisken C, Fiche M, Delorenzi M, Iggo R. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene.* 2005 Jul;24(29):4660-71.
 30. Brys M. Androgens and androgen receptor: do they play a role in breast cancer? *Med Sci Monit.* 2000 Mar-Apr;6(2):433-8.
 31. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002 Feb;80(2):175-89.
 32. Isola JJ. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J Pathol.* 1993 May;170(1):31-5.
 33. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, Marotti JD, Hankinson SE, Colditz GA, Tamimi RM. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res.* 2011 Apr;17(7):1867-74.
 34. Moifar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W, Ratschek M, Tavassoli FA, Denk H. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer.* 2003 Aug;98(4):703-11.
 35. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol.* 2010 Feb;23(2):205-12.
 36. Gucalp A, Tolane SM, Isakoff SJ, et al. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2012;20(18 suppl).
 37. Tsang JY, Ni YB, Chan SK, Shao MM, Law BK, Tan PH, Tse GM. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jul;21(7):2218-28.
 38. Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *Am J Clin Pathol.* 2003 Nov;120(5):725-31.
 39. Panet-Raymond V, Gottlieb B, Beitel LK, Pinsky L, Trifiro MA. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transactivational properties. *Mol Cell Endocrinol.* 2000 Sep;167(1-2):139-50.
 40. Park S, Koo J S, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee KS, Kim SI, Park B-W, Lee KS. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1755-1762.
 41. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47.
 42. Castellano I, Allia E, Accortanzo V, Vandone AM, Chiusa L, Arisio R, Durando A, Donadio M, Bussolati G, Coates AS, Viale G, Sapino A. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Dec;124(3):607-17.
 43. Hodgson MC, Vanostran G, Alghamdi S, Poppiti RJ, Agoulnik AI, Agoulnik IU. Reduced androgen receptor expression accelerates the onset of ERBB2 induced breast tumors in female mice. *PLoS One.* 2013 Apr;8(4):e60455.
 44. Naderi A, Hughes-Davies L. A functionally significant cross-talk between androgen receptor and ErbB2 pathways in estrogen receptor negative breast cancer. *Neoplasia.* 2008 Jun;10(6):542-8.
 45. Lehmann-Che J, Hamy AS, Porcher R, Barritault

- M, Bouhidel F, Habuellelah H, Leman-Detours S, de Roquancourt A, Cahen-Doidy L, Bourstyn E, de Cremoux P, de Bazelaire C, Albiter M, Giacchetti S, Cuvier C, Janin A, Espié M, de Thé H, Bertheau P. Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER2 or GCDFP15. *Breast Cancer Res.* 2013 May;15(3):R37.
46. Schippinger W, Regitnig P, Dandachi N, Wernecke KD, Bauernhofer T, Samonigg H, Moinfar F. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer. *Virchows Arch.* 2006 Jul;449(1):24-30.
 47. Søiland H, Kørner H, Skaland I, Janssen EA, Gudlaugsson E, Varhaug JE, Baak JP, Søreide JA. Prognostic relevance of androgen receptor detection in operable breast cancer. *J Surg Oncol.* 2008 Dec;98(7):551-8.
 48. Mrklic' I, Pogorelic' Z, Capkun V, Tomic' S. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochemica.* 2013 May;114(4):344-8.
 49. Robinson JL, Macarthur S, Ross-Innes CS, Tilley WD, Neal DE, Mills IG, Carroll JS. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1. *EMBO J.* 2011 Jun;30(15):3019-27.
 50. Sutton LM, Cao D, Sarode V, Molberg KH, Torgbe K, Haley B, Peng Y. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor-expressing triple-negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2012 Oct;138(4):511-6.
 51. Tang D, Xu S, Zhang Q, Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol.* 2012 Jun;29(2):526-33.
 52. McGhan LJ, McCullough AE, Protheroe CA, Dueck AC, Lee JJ, Nunez-Nateras R, Castle EP, Gray RJ, Wasif N, Goetz MP, Hawse JR, Henry TJ, Barrett MT, Cunliffe HE, Pockaj BA. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol.* 2014 Feb;21(2):361-7.
 53. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2007 Jan;109(1):25-32.
 54. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, Jiang X, Qin T. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol.* 2012 Jun;29(2):406-10.
 55. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, Park BW, Lee KS. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 Mar;21(3):488-92.
 56. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, Blackwell K, Rugo H, Nabell L, Forero A, Stearns V, Doane AS, Danso M, Moynahan ME, Momen LF, Gonzalez JM, Akhtar A, Giri DD, Patil S, Feigin KN, Hudis CA, Traina TA. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Oct;19(19):5505-12.
 57. Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Lind HT, Spoelstra NS, Babbs BL, Heinz RE, Elias A, Jedlicka P, Jacobsen BM, Richer JK. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2015 Mar;14(3):769-78.
 58. Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, Cittelly DM, Howe EN, D'Amato NC, Spoelstra NS, Edgerton SM, Jean A, Guerrero J, Gómez F, Medicherla S, Alfaro IE, McCullagh E, Jedlicka P, Torkko KC, Thor AD, Elias AD, Protter AA, Richer JK. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014 Jan;16(1):R7.

Received 14.09.2015

Accepted 08.10.2015

Сведения об авторах:

Крылов А.Ю. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой судебной медицины с курсом лабораторных исследований вещественных доказательств ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь»;

Крылов Ю.В. – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра патологической анатомии. Тел. моб.: +375 (29) 692-41-82 – Крылов Юрий Владимирович.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

МЕТОД ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ СОПРЯЖЕННОСТИ ТРАНСПОРТА АТОРВАСТАТИНА И ЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДЕРИВАТОВ С ЛИПОПРОТЕИНАМИ НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

С.С. ОСОЧУК, С.В. БУЯНОВА, А.Ф. МАРЦИНКЕВИЧ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 16-22.

A METHOD FOR ESTIMATING THE PROBABILITY OF ATORVASTATIN AND ITS METABOLICALLY ACTIVE DERIVATIVES ASSOCIATION WITH LOW DENSITY AND VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINS

S.S. OSOCHUK, S.V. BUYANOVA, A.F. MARTSINKEVICH

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):16-22.

Резюме.

В статье предложен метод оценки вероятности ассоциации аторвастатина и его активных дериватов с липопротеиновыми комплексами крови. В исследование включены 16 здоровых людей и 29 пациентов с ИБС. Кровь забирали через 2 часа после приема аторвастатина в дозе 80 мг. Липопротеиновые комплексы крови выделяли методом ультрацентрифугирования. В нативных липопротеиновых комплексах определяли содержание холестерина, триацилглицеролов, белка, аторвастатина и его метаболитически активных дериватов с использованием фотометрических методов анализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Сумму аторвастатина и его активных дериватов, связанных с липопротеиновыми комплексами пациентов с ИБС и здоровых людей, подвергали кластерному анализу. Полученные 2 кластера статистически значимо не отличались по количеству аторвастатина и его дериватов в ЛПВП, в то время как один кластер, в который входили пациенты с ИБС, имел повышенное количество аторвастатина и его дериватов в ЛПНП и ЛПОНП. Для выявления предиктора ассоциации аторвастатина и его активных дериватов с липопротеиновыми комплексами использован метод логистической регрессии. Согласно полученной модели, статистически значимым показателем, отражающим возможность ассоциации аторвастатина его дериватов с липопротеиновыми комплексами, является количество холестерина ЛПВП. При ХС ЛПВП, равном 1 мм/л, вероятность увеличения содержания аторвастатина и его дериватов в составе ЛПНП/ЛПОНП равна 0,93%, при количестве ХС ЛПВП, равном 0,5 мм/л, вероятность увеличится до 18,83%, при концентрации ХС ЛПВП, равной 0,1 мм/л, вероятность составит 75,1%. Исходя из анализа показателей ХС ЛПВП, предложенный метод позволяет с точностью 84,8%, специфичностью 87,5% и чувствительностью 77,7% определить вероятность связывания аторвастатина и его активных дериватов с ЛПНП и ЛПОНП.

Ключевые слова: аторвастатин, липопротеиновые комплексы, холестерол ЛПВП.

Abstract.

In this paper a method for estimating the probability of atorvastatin and its active derivatives association with blood lipoprotein complexes is proposed. The investigation included 16 healthy people and 29 patients with ischaemic heart disease (IHD). Blood was taken in 2 hours after the administration of atorvastatin in the dose of 80 mg. Blood lipoprotein complexes were isolated by ultracentrifugation. The levels of cholesterol, triacylglycerols, protein, atorvastatin and its metabolically active derivatives in native lipoprotein complexes were determined using photometric methods of analysis and high performance liquid chromatography. The amount of atorvastatin and its active derivatives associated with lipoprotein complexes in patients with IHD and healthy people were subjected

to cluster analysis. The resulting two clusters were not significantly different in the quantity of atorvastatin and its derivatives in HDL, while one cluster, that included patients with IHD had an increased amount of atorvastatin and its derivatives in LDL and VLDL. To determine the predictors of atorvastatin and its active derivatives association with lipoprotein complexes the method of logistic regression was used. According to the obtained model, a statistically significant indicator reflecting the possibility of atorvastatin and its derivatives association with lipoprotein complexes is the amount of HDL cholesterol. When HDL cholesterol equals 1 mmol/l the probability of the increase of atorvastatin and its derivatives content in the composition of LDL/VLDL is 0,93%, when the amount of HDL cholesterol equals 0,5 mmol/l this probability increase reaches 18,83%, when the concentration of HDL cholesterol is 0,1 mmol/l, the probability will be 75,1%. On the basis of the analysis of HDL cholesterol indicators, the proposed method allows to determine the probability of the binding of atorvastatin and its active derivatives with LDL and VLDL with the accuracy of 84,8%, specificity of 87,5% and sensitivity of 77,7%.

Key words: atorvastatin, lipoprotein complexes, HDL cholesterol.

Статины являются современными, широко используемыми гиполипидемическими лекарственными средствами, действие которых направлено на профилактику атеросклеротического процесса [1]. Вместе с тем, не все разработанные фармацевтической промышленностью статины получили широкое распространение в клинической практике. Некоторые из них из-за наличия серьезных побочных эффектов сняты с производства. Так, например, прекращено производство церивастатина по причине стимуляции рабдомиолиза в мышцах [2]. Подобные осложнения, хотя и со значительно меньшей частотой встречаемости, характерны и для других статинов [2]. Несмотря на столь серьезные осложнения, механизм их реализации до настоящего момента не раскрыт. Согласно нашей точке зрения, механизм побочных эффектов статинов связан с транспортом этих соединений в крови и их доставкой в периферические ткани и клетки, в которых они вмешиваются в процессы синтеза холестерина и его предшественников, таких как изопреновые блоки, необходимые для синтеза убихинона [3]. Несмотря на значительную популярность статинов в клинической практике, до настоящего времени не раскрыты в полной мере механизмы их транспорта в крови.

Наиболее распространенным и изученным в клинических исследованиях статином является аторвастатин [4]. Согласно литературным данным [5, 6], основное количество аторвастатина транспортируется в ассоциации с белками крови. Степень связывания аторвастатина и его активных дериватов с белками крови колеблется от 80 до 95% [6, 7]. Однако в доступных научных источниках отсутствует информация, с какими именно белками крови

может переноситься это лекарственное средство.

Согласно мнению ряда авторов [8, 9], транспорт статинов осуществляется в составе альбуминов. Вместе с тем, в литературе отсутствует информация о механизмах связывания статинов с альбуминами. Более того, альбумины осуществляют транспорт, главным образом, анионов [10]. Гидрофобные соединения транспортируются в составе альбуминов со значительными ограничениями [11]. Известно, что чем липофильнее вещество, тем в меньшей степени оно связывается с альбуминами и тем больше вероятность его связывания с фракциями липопротеиновых комплексов крови [12]. Вместе с тем, исследования по связыванию и транспорту статинов с белками крови проведены лишь для некоторых статинов. Так, правастатин, обладающий большей, чем аторвастатин, гидрофильностью связывается с альбумином в количестве от 30 до 50% [9]. Учитывая более высокую гидрофобность аторвастатина [13], его транспорт может быть ассоциирован с альбуминами даже в меньшей степени, чем у правастатина. Кроме того, у пациентов с ИБС количество альбуминов снижено [14], что означает ограничения по предполагаемому транспорту статинов в составе альбуминов. Учитывая, что наиболее употребляемый в клинической практике аторвастатин обладает липофильностью [13], ранее нами было показано, что его транспорт и его биологически активных дериватов у пациентов с ИБС осуществляется в составе липопротеинов низкой и очень плотности (ЛПНП и ЛПОНП) [15]. В то же время, транспорт аторвастатина и его активных дериватов у здоровых лиц осуществляется, преимущественно, в составе ли-

попротеинов высокой плотности (ЛПВП) [16]. Как известно, ЛПВП осуществляют обратный транспорт холестерина из тканей в печень и не захватываются периферическими клетками [17]. Таким образом, соединения, транспортируемые в составе ЛПВП не способны попасть в периферические клетки и оказать влияние на их метаболизм. В то же время, ЛПНП способны рецепторно-опосредованным путем захватываться периферическими тканями [18], и, как следствие, могут доставлять транспортируемые в их составе статины во внепеченочные клетки. Такая возможность увеличивает вероятность попадания статинов в периферические ткани пациентов с ИБС. В свою очередь, статины, попадающие в ткани, способны вызвать значительные изменения их метаболизма [3]. Возможно, побочные эффекты статинов и, наиболее липофильного среди них церивастатина, обусловлены именно транспортом в ткани в составе липопротеиновых комплексов крови.

Учитывая вышеизложенное, целью нашей работы была разработка метода оценки вероятности сопряженности транспорта аторвастатина и его метаболически активных дериватов с ЛПНП и ЛПОНП на основе состава нативных липопротеиновых комплексов крови.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 16 здоровых людей и 29 пациентов с ИБС, принимавших аторвастатин перорально однократно утром до завтрака в разовой дозе 80 мг. Аторвастатин предоставлен для работы фармацевтическим предприятием СООО «ЛЕКФАРМ» (Республика Беларусь). Кровь для исследований забирали из локтевой вены в гепаринизированные пробирки через 2 часа после приема препарата. Плазму крови получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге РС-6 при 3000 оборотах в минуту, расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки хранили в морозильной камере Forma 705 (США) при -60°C . Нативные липопротеиновые комплексы выделяли методом последовательного ультрацентрифугирования в растворе NaBr на ультрацентрифуге «Optima LE80K», с использованием ротора 50.4 Ti [США] при $t\ 12^{\circ}\text{C}$. Содержание аторвастатина и его активных метаболитов пара-гидроксиаторвастатина и

орто-гидроксиаторвастатина в липопротеиновых комплексах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе Agilent-1100 с диодно-матричным детектором с обращено-фазной колонкой C18. Детектирование проводили при длине волны 247 нм по времени удержания стандартного образца. Количественное определение статинов в липопротеиновых комплексах крови проводили по площади пиков калибровочных стандартов. Из полученного результата вычитали фоновые значения примесей холостой пробы (без приема аторвастатина). Содержание холестерина и триацилглицеролов в липопротеиновых комплексах определяли ферментативными наборами фирмы Cormau-Diana (Польша) с использованием полуавтоматического биохимического анализатора ScreenMaster (Финляндия). Количество белка в липопротеиновых комплексах определяли по методу Лоури.

База данных была создана в программе EXCEL. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ R 3.1.2. Для исследования распределения аторвастатина и его дериватов (орто-гидроксиаторвастатина и пара-гидроксиаторвастатина) в липопротеиновых комплексах крови, их количественные показатели содержания суммировали и разделяли при помощи кластеризации посредством алгоритма k-средних. Для определения предиктора ассоциации аторвастатина и его дериватов с липопротеиновыми комплексами был использован метод логистической регрессии. Выбор модели логистической регрессии осуществлялся по информационному критерию Акаике. Для оценки качества полученной модели был проведен ROC-анализ, для подтверждения валидности полученной модели была проведена кросс-валидация по алгоритму k-fold.

Для оценки результатов статистической обработки данных при распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический метод статистического анализа с использованием критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок. Полученные данные представлены в виде формулы Медиана (нижняя квартиль; верхняя квартиль) – Me (Q1;Q3), максимальных (Max) и минимальных (Min) значений переменных.

Для всех видов анализа результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате кластерного анализа распределения аторвастатина и его дериватов в липопротеиновых комплексах методом k-средних были выявлены 2 кластера. В первый кластер попали только пациенты с ИБС. Во второй кластер вошли все здоровые лица и некоторые пациенты группы ИБС (табл. 1).

Анализ средних значений содержания аторвастатина и его дериватов в липопротеиновых комплексах у лиц, вошедших в различные кластеры, с использованием критерия Манна-Уитни показал, что полученные кластеры статистически значимо не отличались по количеству аторвастатина и его дериватов в ЛПВП, в то время как первый кластер (пациенты с ИБС) имел повышенное количество аторвастатина и его дериватов в ЛПНП и ЛПОНП (табл. 2).

При определении предиктора ассоциации аторвастатина и его дериватов с липопротеиновыми комплексами было получено следующее уравнение логистической регрессии:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-1.742 + 6.407 \times \text{ХСЛПВП}}},$$

где P – вероятность повышения уровня аторвастатина и его дериватов в ЛПНП/ЛПОНП.

Как видно из таблицы 3, статистически значимым показателем, отражающим возможность ассоциации аторвастатина его дериватов с липопротеиновыми комплексами, является количество холестерина ЛПВП.

В ходе ROC-анализа, проведенного для подтверждения качества полученной модели (рис. 1), было показано, что площадь под ROC-кривой составила 86,8% (табл. 4).

Полученные результаты ROC-анализа представлены в таблице 4.

Оценка точности полученной модели при кросс-валидации по алгоритму k-fold оказалась равна – 0,788.

Так, согласно полученной на основе логистической регрессии модели при количестве холестерина ЛПВП, равном 1 мм/л, вероятность увеличения содержания аторвастатина и его дериватов в составе ЛПНП/ЛПОНП равна 0,93%. Если же уровень холестерина ЛПВП опустится до 0,5 мм/л, вероятность

Таблица 1 – Сопряженности для полученных кластеров

Группы людей	Кластер 1	Кластер 2
Здоровые люди	0	14
Пациенты с ИБС	5	6

Таблица 2 – Сравнение средних показателей содержания аторвастатина и его дериватов в кластерах

Фракции липопротеиновых комплексов	Кластер	Me (Q1;Q3)	Min	Max	P
ЛПВП	1	19,68 (15,30;31,16)	13,30	86,33	0,861
	2	21,50 (13,70;32,30)	2,30	63,90	
ЛПНП	1	47,10 (41,40;68,02)	21,00	96,34	0,003
	2	9,30 (0,20;37,60)	0	71,70	
ЛПОНП	1	75,82 (72,62;91,87)	59,20	247,60	1.21*10 ⁻⁵
	2	4,50 (1;24,60)	0	55,77	

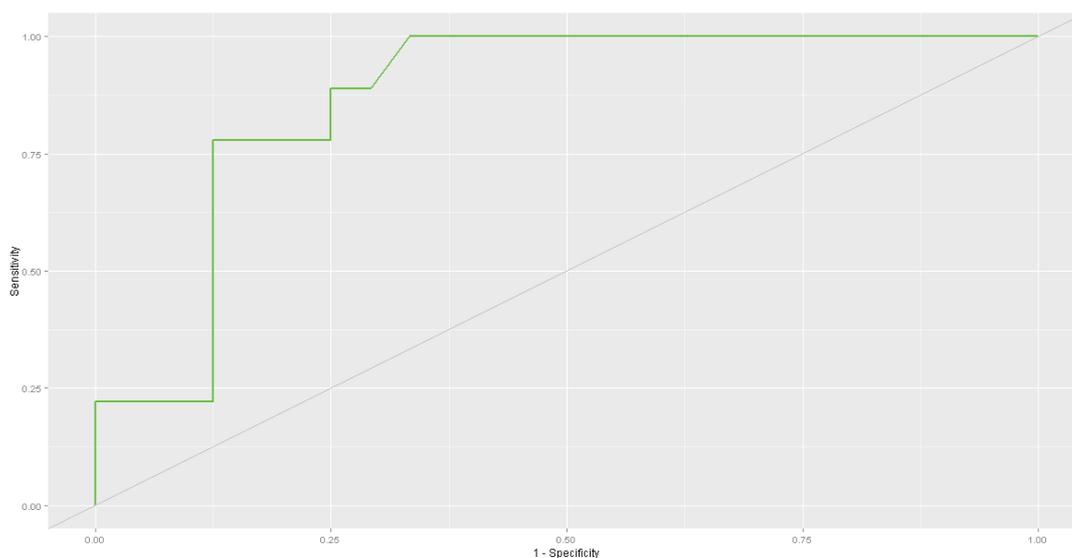


Рисунок 1 – Оценка показателей ROC-кривой.

Таблица 3 – Характеристика модели логистической регрессии

	Значение коэффициента регрессии	Стандартная ошибка	P
Постоянное слагаемое	1,742	1,010	0,085
ХС ЛПВП	-6,407	2,766	0,021

Таблица 4 – Результаты ROC-анализа

Точность модели	0,848
Специфичность модели	0,875
Чувствительность модели	0,777
Площадь под кривой	0,868

увеличится до 18,83%. При количестве холестерина ЛПВП, равном 0,1 мм/л, вероятность сопряженности транспорта аторвастатина и его метаболитически активных дериватов с липопротеинами низкой и очень низкой плотности составит 75,1%.

Заключение

Таким образом, исходя из показателей холестерина липопротеинов высокой плотности, полученных методом ультрацентрифугирования, предлагаемая модель позволяет с точностью 84,8%, специфичностью 87,5% и чувствительностью 77,7% определить вероятность связывания аторвастатина и его активных дериватов с ЛПНП и ЛПОНП.

Использование данного метода в клинической практике позволит разработать техно-

логии прогнозирования возможности развития побочных эффектов статинов на ранних этапах их развития и своевременно корректировать дозу лекарственного средства или отменить его применение.

Литература

1. Effectiveness of lipid-lowering therapy with statins for secondary prevention of atherosclerosis - guidelines vs. reality / M. Bozentowicz-Wikarek [et al.] // Pharmacol Rep. – 2012. – Vol. 64, N 2. – P. 377-385.
2. Кобалава, Ж. Д. Безопасность статинов: реальное и надуманное / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, Е. К. Шаварова / Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 105-112.
3. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects / D. Moßhammer [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2014 Sep. – Vol. 78, N 3. – P. 454-466.
4. Comparison of alternate-day atorvastatin treatment

- to daily treatment in maintaining LDL-cholesterol targets in patients with variable coronary risk profile / S. Pattanaik [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2012 May. – Vol. 59, N 5. – P. 479-484.
5. Christians, U. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar / U. Christians, W. Jacobsen, L. C. Floren // *Pharmacol. Ther.* – 1998 Oct. – Vol. 80, N 1. – P. 1-34.
 6. Malhotra, H. S. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia / H. S. Malhotra, K. L. Goa // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61, N 12. – P. 1835-1881.
 7. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects / L. E. Posvar [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 1996 Aug. – Vol. 36, N 8. – P. 728-731.
 8. Сивков, А. С. Исследование сравнительной фармакокинетики широко применяемых гиполипидемических препаратов из группы статинов / А. С. Сивков // *Биомедицина.* – 2012. – Т. 1, № 2. – С. 98-104.
 9. Effect of albumin on the biliary clearance of compounds in sandwich-cultured rat hepatocytes / K. K. Wolf [et al.] // *Drug. Metab. Dispos.* – 2008 Oct. – Vol. 36, N 10. – P. 2086-2092.
 10. Peters, T. All about Albumin, Biochemistry, Genetics, and Medical Applications / T. Peters. – San Diego : Academic Press, 1996. – 432 p.
 11. Холодова, Ю. Д. Липопротеины крови : учеб. пособие / Ю. Д. Холодова, П. П. Чаяло. – Киев : Наукова думка, 1990. – 208 с.
 12. Shu, H. P. Uptake of lipophilic carcinogens by plasma lipoproteins. Structure-activity studies / H. P. Shu, A. V. Nichols // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1981 Sep. – Vol. 665, N 3. – P. 376-384.
 13. Яльмов, А. А. Влияние аторвастатина на показатели липидного обмена, микроциркуляции и суточного мониторирования электрокардиограммы у больных с острым коронарным синдромом / А. А. Яльмов, Г. Г. Шехян, В. С. Задонченко // *Актуал. вопросы болезней сердца и сосудов.* – 2007. – № 3. – С. 47-52.
 14. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / J. J. Nelson [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2000 Mar. – Vol. 151, N 5. – P. 468-477.
 15. Осочук, С. С. Распределение аторвастатина в липопротеиновых комплексах больных ИБС через 2 часа после его однократного приема / С. С. Осочук, Г. Д. Коробов, С. В. Буянова // *Журн. Гродн. гос. мед. унта.* – 2012. – Т. 37, № 1. – С. 59-61.
 16. Буянова, С. В. Состав липопротеинов крови доноров через 2 часа после однократного приема аторвастатина / С. В. Буянова, С. С. Осочук, Г. Д. Коробов // *Клин. лаб. диагностика.* – 2011. – № 8. – С. 18-22.
 17. Климов, А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер, 1995. – 304 с.
 18. Панин, Л. Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз / Л. Е. Панин // *Бюл. СО РАМН.* – 2006. – № 2. – С. 15-22.

Поступила 04.09.2015

Принята в печать 08.10.2015

References

1. Bożentowicz-Wikarek M, Kocelak P, Smertka M, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Effectiveness of lipid-lowering therapy with statins for secondary prevention of atherosclerosis - guidelines vs. reality. *Pharmacol Rep.* 2012;64(2):377-85.
2. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Shavarova EK. Bezopasnost' statinov: real'noe i nadumannoe [Safety of statines: real it is also far-fetched]. *Kardiovaskuliar. terapiia i profilaktika.* 2007;6(2):105-12.
3. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K. Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Sep;78(3):454-66.
4. Pattanaik S, Malhotra S, Sharma YP, Pandhi P. Comparison of alternate-day atorvastatin treatment to daily treatment in maintaining LDL-cholesterol targets in patients with variable coronary risk profile. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012 May;59(5):479-84.
5. Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar. *Pharmacol Ther.* 1998 Oct;80(1):1-34.
6. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs.* 2001;61(12):1835-81.
7. Posvar EL, Radulovic LL, Cilla DD Jr, Whitfield LR, Sedman AJ. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 1996 Aug;36(8):728-31.
8. Sivkov AS. Issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki shiroko primeniaemykh gipolipidemicheskikh preparatov iz gruppy statinov [Research of a comparative pharmacokinetics of the preparations which are widely applied the gipolipidemicheskikh from group of statines]. *Biomeditsina.* 2012;1(2): 98-104.
9. Wolf KK, Brouwer KR, Pollack GM, Brouwer KL. Effect of albumin on the biliary clearance of compounds in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2008 Oct;36(10):2086-92.
10. Peters T. All about Albumin, Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. San Diego: Academic Press; 1996. 432 p.
11. Kholodova YuD, Chaialo PP. Lipoproteiny krovi [Blood lipoproteins]: ucheb. posobie. Kiev, Ukraine: Naukova dumka; 1990. 208 p.
12. Shu HP, Nichols AV. Uptake of lipophilic carcinogens by plasma lipoproteins. Structure-activity studies. *Biochim Biophys Acta.* 1981 Sep;665(3):376-84.

13. Yalymov AA, Shekhian GG, Zadionchenko VS. Vliianie atorvastatina na pokazateli lipidnogo obmena, mikrotsirkulatsii i sutochnogo monitorirovaniia elektrokardiogrammy u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Influence of an atorvastatin on indicators of a lipide exchange, microcirculation and daily monitoring of an electrocardiogram at patients with an acute coronary syndrome]. Aktual. voprosy boleznei serdtsa i sosudov. 2007;(3):47-52.
14. Nelson JJ, Liao D, Sharrett AR, Folsom AR, Chambless LE, Shahar E, Szklo M, Eckfeldt J, Heiss G. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol. 2000 Mar;151(5):468-77.
15. Osochuk SS, Korobov GD, Buyanova SV. Raspredelenie atorvastatina v lipoproteinovykh kompleksakh bol'nykh IBS cherez 2 chasa posle ego odnokratnogo priema [Distribution of an atorvastatin in the lipoproteinovykh complexes of ischemic heart disease patients in 2 hours after his single reception]. Zhurn. Grodn. gos. med. un-ta. 2012;37(1):59-61.
16. Buyanova SV, Osochuk SS, Korobov GD. Sostav lipoproteinov krovi donorov cherez 2 chasa posle odnokratnogo priema atorvastatina [Structure of lipoproteins of a blood of donors in 2 hours after single reception of an atorvastatin]. Klin. lab. diagnostika. 2011;(8):18-22.
17. Klimov AN, Nikulcheva NG. Lipidy, lipoproteidy i ateroskleroz [Lipids, lipoproteins and atherosclerosis]. Saint-Petersburg, RF: Piter; 1995. 304 p.
18. Panin LE. Obmen lipoproteinov i ateroskleroz [Exchange of lipoproteins and atherosclerosis]. Biul. SO RAMN. 2006;(2):15-22.

Received 04.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Осочук С.С. – д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Буянова С.В. – старший преподаватель кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Марцинкевич А.Ф. – ассистент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 719-59-67, e-mail: bu_lana@mail.ru – Буянова Светлана Валерьевна.

© ФЁДОРОВ Д.Ю., 2015

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ВЕТВЛЕНИЯ АРТЕРИЙ ТВЕРДОЙ ОБОЛОЧКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Д.Ю. ФЁДОРОВ

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г.Луганск, Украина

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 23-31.

INDIVIDUAL ANATOMIC DIFFERENCES OF THE HUMAN DURA MATER ARTERIES BRANCHING

D.Y. FYODOROV

State Establishment «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

Vestnik VGMU. 2015;14(5):23-31.

Резюме.

Цель исследования - изучение индивидуальных особенностей кровоснабжения твердой оболочки головного мозга человека в зависимости от формы головы.

Материал и методы. Исследование выполнено на 100 препаратах головного мозга, взятых у людей различного возраста, пола и формы головы во время патологоанатомических вскрытий.

Результаты. Изучались основные источники кровоснабжения конвексимальной поверхности оболочки, особенности их ветвления и анастомозирования. Установлены индивидуальные анатомические различия количества, длины и углов отхождения ветвей основных оболочечных артерий в зависимости от формы головы.

Заключение. Наиболее густая артериальная сеть с большим количеством ветвей и большими углами их отхождения, выраженными анастомотическими связями, характерна для людей с брахицефалической формой головы. У людей с долихоцефалической формой головы наблюдается разреженная артериальная сеть с удлинением ветвей всех порядков, уменьшением углов их отхождения и уменьшением количества анастомозов.

Ключевые слова: индивидуальные анатомические различия, твердая оболочка головного мозга, артерии твердой оболочки головного мозга.

Abstract.

Objectives. To study individual peculiarities of the blood supply to the human dura mater, depending on the shape of the head.

Material and methods. The study was performed on 100 brain specimens taken from people of different ages, gender, and shape of the head during autopsies.

Results. The main sources of the blood supply of the dura mater convexital surface, characteristics of their branching and anastomosing have been studied. Individual anatomic differences in the number, length and the angles of the divergence of the main dura mater arteries branches depending on the shape of the head have been determined.

Conclusions. The densest arterial network with the greater number of branches and the larger angles of their divergence, marked anastomotic connections, is typical of people with brachycephalic head shape. People with dolichocephalic shape of the head are found to have rarefied arterial network with the elongation of the branches of all orders, the decrease in the angles of their divergence as well as the decrease in the anastomoses number.

Key words: individual anatomic differences, dura mater, dura mater arteries.

Твердая оболочка головного мозга (ТОГМ) является жизненно важным анатомическим образованием, представляющим из себя очень прочную соединительнотканную структуру [1, 2], выстилающую внутреннюю поверхность черепа и покрывающую головной мозг [3].

Основными функциями ТОГМ являются: защита головного мозга от повреждений, поддержание постоянного положения и предотвращение смещения головного мозга, обеспечение оттока венозной крови из полости черепа [4-6]. Кроме того, ТОГМ принимает участие в формировании путей коллатерального кровоснабжения на поверхности головного мозга [7, 8], резорбции спинномозговой жидкости [9, 10], обеспечении развития костей черепа в области родничков и швов [1, 4], является рефлексогенной зоной головного мозга и местом возникновения головной боли [4]. Возможно использование ТОГМ в качестве пластического материала для закрытия различных дефектов мягких тканей [11].

Основными артериями кровоснабжающими ТОГМ являются: передняя оболочечная артерия (ПОА); средняя оболочечная (СОА); задняя оболочечная (ЗООА). ПОА является ветвью передней решетчатой артерии, которая отходит от глазной артерии из системы внутренней сонной артерии. СОА является наиболее крупным источником кровоснабжения ТОГМ и всегда отходит от крыловидного отдела верхнечелюстной артерии из системы наружной сонной артерии. ЗООА, как правило, отходит от восходящей глоточной артерии, также из системы наружной сонной артерии [12-14]. Существуют и дополнительные источники кровоснабжения ТОГМ [12].

В специальной литературе отсутствует детальная информация о гистотопографических особенностях строения артерий ТОГМ.

Данная работа посвящена изучению индивидуальных особенностей кровоснабжения твердой оболочки головного мозга человека в зависимости от формы головы.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Луганского областного бюро судебно-медицинской экспертизы на 87 объектах - 50 тотальных препаратах головного мозга с оболочками, 37

изолированных препаратах твердой оболочки головного мозга трупов людей различного возраста, пола и формы головы, умерших от причин, не связанных с патологией мозга. В ходе судебно-медицинского вскрытия производилось выделение указанных анатомических структур.

Кроме того, использованы 13 изготовленных коррозионных препаратов ТОГМ и её производных из коллекции музея кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Луганского государственного медицинского университета. Изготовление коррозионных препаратов сосудистых образований ТОГМ осуществлялось с помощью полимерных материалов, среди которых: АКР-7, АКР-15, норакрил, полиэстер. Методика основана на введении в сосуды и синусы ТОГМ специальной массы, составленной из сухого полимерного порошка и жидкой части. Их соотношения разработаны сотрудниками кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Луганского государственного медицинского университета. После этого инъецированный препарат оставляют для затвердевания и после помещают в специальную ванночку с концентрированной соляной кислотой на несколько дней. В результате происходит расплавление мягких тканей и остается полимерный коррозионный каркас сосудистых образований оболочки.

Использовались следующие методы исследования: тотальная и селективная морфометрия ТОГМ и её артериальных структур, инъекция артерий, макро- и микропрепарирование оболочки, гистологические методики окраски ТОГМ и её сосудистых образований.

Морфометрия проводилась с помощью штангенциркуля ШЦ-1 (погрешность измерений $\pm 0,01$ мм); окуляр-микрометра МОВ-1-15^x (погрешность измерений $\pm 0,005$ мкм); миллиметровой ленты (погрешность измерений $\pm 0,025$ мм); координатного циркуля (погрешность измерений $\pm 0,025$ мм). Метрологический контроль указанных приборов и инструментов проведен в 11.2012 г.

Для инъекции артерий ТОГМ использовались жидкие белила с добавлением красок, чаще красного цвета типа кармина. Введение окрашенной массы в сосуды оболочки производилось шприцем через инъекционные иглы различного диаметра.

Изучение гистопрепаратов осуществлялось с помощью МБС – 6 и микроскопа Carl Zeiss Primo Star, с применением различных измерительных, градуированных сеток и шкал, а также с применением фотоаппарата Canon Power Shot L 10. Окраска препаратов для микроскопического исследования производилась гематоксилином и эозином.

Произведен статистический анализ полученных данных. Использованы методы описательной статистики. Произведен расчет среднего (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m). Среднее вычислялось путем деления суммы значений переменной на количество значений. Стандартное отклонение рассчитывалось путем извлечения корня квадратного из значения дисперсии. Стандартная ошибка среднего вычислялась путем деления стандартного отклонения на квадратный корень из числа наблюдений.

Результаты и обсуждение

Установлено, что разделение на ветви основных артерий, кровоснабжающих ТОГМ, подвержено различиям в зависимости от формы головы. В данном исследовании изучен диапазон индивидуальной изменчивости ветвления указанных артерий.

На различной протяженности стволов оболочечных артерий происходит их деление на основные ветви I порядка с последующим разделением на ветви II-IV порядка.

Для ПОА характерно постоянное разделение на 2 ветви I порядка независимо от типа строения головы (табл. 1)

Количество ветвей II порядка ПОА варьирует от 3 до 6, с характерным увеличением до 5-6 отходящих сосудов у брахицефалов. Незначительно выражены ветви III порядка в бассейне ПОА: их количество колеблется в пределах 4-8 сосудов с тенденцией увеличения у брахицефалов до 6-8. Ветви IV порядка ПОА представлены 8-10 сосудами, с незначительным увеличением количества у мезо- и брахицефалов.

Следовательно, в бассейне ПОА у людей с брахиморфным типом телосложения отмечается наибольшее количество сосудистых ветвей II-IV порядка.

Более сложное строение имеет СОА (табл. 2).

Ствол СОА обычно делится на 2 или 3 ветви I порядка. У брахицефалов число ветвей II порядка варьирует от 6 до 8, у мезоцефалов – от 7 до 10, у долихоцефалов от 6 до 10. Количество ветвей III порядка обычно увеличивается у первых до 10-14, у вторых до 6-8, у третьих до 6-16. Определяется от 8 до 12 ветвей IV порядка в бассейне СОА, с незначительным уменьшением у мезо- и долихоцефалов до 8-10.

Следует отметить, что более густая ветвистая сеть в бассейне СОА характерна для людей с брахицефалической формой головы, особенно в пределах ветвей III-IV порядка.

На всех препаратах наблюдается менее выраженная протяженность и ветвистость ЗОА (табл. 3).

Установлено, что ствол ЗОА обычно делится на 2 ветви I порядка. Количество артериальных ветвей II порядка ЗОА колеблется в пределах от 4 до 6, в т.ч. у брахицефалов от

Таблица 1 – Изменчивость количества ветвей ПОА у взрослых людей

№	Исследуемые признаки		Форма головы		Брахицефалы		Мезоцефалы		Долихоцефалы	
			слева	справа	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1	Ветви I порядка	слева		2	2	2	2	2	2	2
		справа		2	2	2	2	2	2	2
2	Ветви II порядка	слева		4-5	5-5	3-5	4-4	3-4	4-4	
		справа		4-6	5-6	3-5	4-5	3-4	4-4	
3	Ветви III порядка	слева		6-8	7-7	5-8	6-8	4-7	5-6	
		справа		6-8	7-8	5-8	6-8	4-7	5-7	
4	Ветви IV порядка	слева		8-10	8-10	7-9	7-10	6-9	6-8	
		справа		8-10	8-10	7-9	8-10	6-9	6-8	

Таблица 2 – Изменчивость количества ветвей СОА у взрослых людей

№	Исследуемые признаки		Форма головы		Брахицефалы		Мезоцефалы		Долихоцефалы	
			слева	справа	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1	Ветви I порядка	слева		2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
		справа		2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
2	Ветви II порядка	слева		6-8	6-8	7-10	7-10	6-10	7-9	
		справа		6-8	6-8	7-10	6-10	6-10	6-9	
3	Ветви III порядка	слева		10-14	10-13	6-8	6-8	6-16	6-16	
		справа		10-12	10-13	6-8	6-8	7-16	7-15	
4	Ветви IV порядка	слева		8-12	8-12	8-10	8-10	8-10	8-10	
		справа		8-12	8-11	8-10	8-10	8-10	8-10	

Таблица 3 – Изменчивость количества ветвей ЗОА у взрослых людей

№	Исследуемые признаки		Форма головы		Брахицефалы		Мезоцефалы		Долихоцефалы	
			слева	справа	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1	Ветви I порядка	слева		2	2	2	2	2	2	2
		справа		2	2	2	2	2	2	2
2	Ветви II порядка	слева		5-6	5-6	5-6	5-6	4-5	4-5	
		справа		5-6	5-6	5-6	5-6	4-5	4-5	
3	Ветви III порядка	слева		7-9	7-10	7-8	7-9	6-7	5-7	
		справа		7-9	7-10	7-8	7-9	5-7	5-7	
4	Ветви IV порядка	слева		8-12	8-11	8-10	8-10	6-8	6-8	
		справа		8-12	8-11	8-10	8-10	6-9	6-9	

5 до 6, у мезоцефалов от 5 до 6, у долихоцефалов от 4 до 5. Отмечается увеличение ветвей III порядка до 7-9, с некоторым уменьшением у мезо- и долихоцефалов до 5-7. Соответственно, количество ветвей IV порядка варьирует у брахицефалов от 8 до 12, у мезоцефалов от 8 до 10, у долихоцефалов от 6 до 9.

Следовательно, можно говорить о наибольшем количестве сосудистых ветвей II-IV порядка у брахицефалов.

Впервые установлена длина ветвей I-IV порядка оболочечных артерий (табл. 4).

Установлено, что длина ветвей I порядка ПОА у взрослых людей колеблется от 10 до 24 мм. Их длина увеличивается от брахицефалов (11-16 мм) к долихоцефалам (10-24 мм). Длина ветвей II порядка этой артерии изменчива от 8 до 21 мм с небольшим увеличением у мезо- и долихоцефалов. Данный параметр ветвей III порядка находится в пределах 8-18 мм с увеличением у представителей с долихоце-

фалической формой головы. Протяженность ветвей IV порядка в бассейне ПОА варьирует незначительно от 5 до 10 мм с подобной морфометрической тенденцией, выявленной при делении сосудистых ветвей предыдущего порядка.

Для ветвей СОА характерна большая длина за счет увеличения площади кровоснабжения. Так, ветви I порядка СОА варьируют в пределах 16-44 мм с преобладанием у долихоцефалов до 33-44 мм. Длина ветвей II порядка колеблется от 10 до 35 мм с аналогичной тенденцией. Протяженность ветвей III порядка находится в пределах 8-32 мм с постепенным увеличением у долихоцефалов до 17-32 мм. Длина ветвей IV порядка в бассейне СОА наименее вариабельна и не превышает 6-14 мм.

Соответственно, длина ветвей I порядка ЗОА имеет диапазон изменчивости до 21-40 мм, достигая максимальных параметров у людей с долихоцефалической формой головы

Таблица 4 – Изменчивость длины ветвей оболочечных артерий у взрослых людей (в мм)

№	Форма головы		Брахицефалы				Мезоцефалы				Долихоцефалы			
			Длина	М	σ	m	Длина	М	σ	m	Длина	М	σ	m
ПОА														
1	Ветви I порядка	слева	11-15	14,38	2,95	2,36	12-18	17,47	3,79	3,09	10-24	20,95	6,79	5,01
		справа	11-16	14,24	2,78	2,25	12-18	17,86	3,61	2,74	10-23	21,16	7,61	6,33
2	Ветви II порядка	слева	8-13	12,17	2,66	2,19	9-17	15,48	2,28	1,89	10-21	17,89	3,62	2,93
		справа	8-14	12,43	2,94	2,54	9-16	15,35	2,12	1,69	10-20	17,76	3,16	2,70
3	Ветви III порядка	слева	8-12	11,29	2,27	1,96	9-16	14,75	2,25	1,91	10-18	16,47	2,31	1,90
		справа	8-12	12,06	2,19	1,82	9-15	14,71	2,19	1,84	10-17	16,27	2,21	1,75
4	Ветви IV порядка	слева	5-8	6,64	1,17	0,98	6-8	7,21	1,15	0,96	8-10	9,08	2,43	2,07
		справа	5-7	6,25	1,09	0,91	6-8	7,00	1,26	1,07	7-9	9,08	2,86	1,46
СОА														
5	Ветви I порядка	слева	16-24	20,32	3,91	3,40	17-33	27,72	3,90	3,25	34-44	33,32	5,08	4,30
		справа	18-24	20,14	3,66	2,93	16-34	26,81	3,74	3,12	33-43	32,53	4,90	4,15
6	Ветви II порядка	слева	8-24	11,92	3,32	2,64	12-26	15,70	3,93	3,27	15-35	21,45	5,66	4,55
		справа	10-20	12,63	3,53	2,90	12-22	16,36	3,90	3,40	14-35	21,64	5,42	4,55
7	Ветви III порядка	слева	8-18	15,41	4,36	3,71	10-21	15,78	4,05	3,72	17-32	22,19	6,43	5,46
		справа	8-21	15,38	4,19	3,81	10-22	16,39	3,92	3,46	16-32	21,29	6,69	5,52
8	Ветви IV порядка	слева	6-10	8,00	1,78	1,53	7-12	9,93	1,53	1,28	8-14	11,50	2,06	1,79
		справа	6-10	8,31	1,45	1,23	7-13	10,21	1,52	1,36	8-12	12,14	1,77	1,31
ЗОА														
9	Ветви I порядка	слева	21-28	23,67	3,24	2,95	22-30	26,59	4,31	3,81	24-40	31,00	4,82	4,00
		справа	22-30	23,10	3,11	2,82	22-29	26,35	4,30	3,69	23-38	31,06	4,50	3,73
10	Ветви II порядка	слева	10-18	14,14	1,81	1,51	13-16	15,63	1,66	1,34	12-21	16,89	2,35	2,00
		справа	10-17	14,75	1,70	1,45	12-16	15,70	1,73	1,43	13-20	17,05	2,33	1,96
11	Ветви III порядка	слева	8-14	10,64	1,99	1,59	9-15	13,80	3,10	2,99	10-20	16,93	2,66	1,97
		справа	8-13	10,81	1,94	1,56	9-16	14,50	3,13	3,00	10-18	16,92	2,76	2,12
12	Ветви IV порядка	слева	6-9	7,75	1,71	1,38	7-10	8,19	1,74	1,38	8-12	10,33	1,62	1,42
		справа	6-10	7,47	1,54	1,16	7-11	8,44	1,69	1,42	8-12	10,47	1,45	1,23

(от 23 до 40 мм). Длина ветвей II порядка колеблется от 10 до 21 мм с аналогичной тенденцией. Длина ветвей III порядка не превышает 8-20 мм, а ветвей IV порядка 6-12 мм, с некоторым увеличением у долихоцефалов.

Следовательно, определяется увеличение длины сосудистых ветвей I-IV порядка всех основных оболочечных артерий от брахицефалов к долихоцефалам.

Произведен статистический анализ полученных данных о длине ветвей оболочечных артерий (табл. 4).

Согласно нашим данным, длина ветвей I порядка ПОА увеличивается от брахицефалов (M=14,38 мм слева, M=14,24 мм справа) к мезоцефалам (M=17,43 мм слева, M=17,86 мм справа) и долихоцефалам (M=20,95 мм слева, M=21,16 мм справа).

Для длины ветвей II порядка этой ар-

терии, также характерна аналогичная тенденция: у брахицефалов – M=12,17 мм слева, M=12,43 мм справа; у мезоцефалов – M=15,48 мм слева, M=15,35 мм справа; у долихоцефалов – M=17,89 мм слева, M=17,76 мм справа.

Для ветвей III порядка ПОА характерна следующая вариабельность длины: у брахицефалов - M=11,29 мм слева, M=12,06 мм справа; у мезоцефалов - M=14,75 мм слева, M=14,71 мм справа; у долихоцефалов - M=16,47 мм слева, M=16,27 мм справа.

Длина ветвей IV порядка в бассейне ПОА варьирует в пределах: у брахиморфных людей - M=6,64 мм слева, M=6,25 мм справа; у мезоморфных людей - M=7,21 мм слева, M=7,00 мм справа; у долихоморфных - M=9,08 мм слева и справа. Данные ветви образуют мелкопетлистую анастомотическую сеть.

Установлена изменчивость протяженности ветвей I порядка СОА у взрослых людей: у брахицефалов - $M=20,32$ мм слева, $M=20,14$ мм справа; у мезоцефалов - $M=27,72$ мм слева, $M=26,81$ мм справа; у долихоцефалов - $M=33,32$ мм слева, $M=32,53$ мм справа.

Длина ветвей II порядка в бассейне данной артерии находится в пределах: у брахицефалов - $M=11,92$ мм слева, $M=12,63$ мм справа; у мезоцефалов - $M=15,70$ мм слева, $M=16,36$ мм справа; с выраженным преобладанием параметра у людей с долихоцефалической формой головы - $M=21,45$ мм слева, $M=21,64$ мм справа.

Протяженность ветвей III порядка СОА составляет следующий диапазон индивидуальных различий: у брахицефалов - $M=15,41$ мм слева, $M=15,38$ мм справа; у мезоцефалов - $M=15,78$ мм слева, $M=16,39$ мм справа; у долихоцефалов - $M=22,19$ мм слева, $M=21,29$ мм справа. Это объясняется увеличением длины и высоты головы, приводящим к удлинению сосудистых ветвей различного порядка.

Для ветвей IV порядка СОА характерен незначительный диапазон изменчивости их длины: у брахиморфных людей - $M=8,00$ мм слева, $M=8,31$ мм справа; у мезоморфных людей - $M=9,93$ мм слева, $M=10,21$ мм справа; у долихоморфных - $M=11,50$ мм слева, $M=12,14$ мм справа.

В бассейне ЗОА длина ветвей I порядка имеет следующую вариабельность: у брахицефалов - $M=23,67$ мм слева, $M=23,10$ мм справа; у мезоцефалов - $M=26,59$ мм слева, $M=26,35$ мм справа; у долихоцефалов - $M=31,00$ мм слева, $M=31,06$ мм справа.

Соответственно ветви II порядка имеют длину у брахицефалов - $M=14,14$ мм слева, $M=14,75$ мм справа; у мезоцефалов - $M=15,63$ мм слева, $M=15,70$ мм справа; и долихоцефалов - $M=16,89$ мм слева, $M=17,05$ мм справа.

Длина ветвей III порядка ЗОА имеет следующие значения: у брахицефалов - $M=10,64$ мм слева, $M=10,81$ мм справа; у мезоцефалов - $M=13,80$ мм слева, $M=14,50$ мм справа; у долихоцефалов - $M=16,93$ мм слева, $M=16,92$ мм справа.

Ветви IV порядка данной артерии имеют незначительный диапазон изменчивости - от $M=7,75$ мм слева, $M=7,47$ мм справа до $M=10,33$ мм слева, $M=10,47$ мм справа; с по-

следующим образованием мелкопетливой артериальной сети в теменно-затылочной части ТОГМ.

Наряду с этим, установлены особенности угловых параметров отхождения и деления вышеуказанных ветвей оболочечных артерий (табл. 5).

Угол отхождения ветвей I порядка ПОА достигает $16-45^\circ$, СОА - $22-88^\circ$, ЗОА - $34-85^\circ$. Это указывает на то, что наименьший диапазон изменчивости характерен для ПОА, средний для ЗОА, а наибольший для СОА. При этом угол отхождения ветвей I порядка людей с брахиморфным телосложением наблюдается более широкий, приближающийся к прямому углу. Эта тенденция сохраняется и для ветвей II-IV порядка. Так, для ветвей II порядка характерен диапазон вариабельности в бассейне ПОА от 14 до 40° , СОА - от 22 до 86° , ЗОА - от 20 до 86° . Причем, у брахицефалов отмечаются максимальные значения параметра. Ветви III порядка ПОА отходят под углом $20-40^\circ$, СОА - $20-78^\circ$, ЗОА - $30-84^\circ$. Здесь отмечается широкий диапазон вариабельности данного параметра. У брахицефалов в бассейне СОА и ЗОА сохраняется тенденция наибольших значений угла отхождения ветвей III порядка. Для ветвей IV порядка в бассейне ПОА характерен угол отхождения в пределах от 12 до 42° , а с учетом крайних форм строения головы: у брахицефалов от 17 до 36° , у мезоцефалов - $15-42^\circ$, у долихоцефалов - $12-28^\circ$. В тоже время, в бассейне СОА данные ветви обычно отходят под углом от 20 до 66° , соответственно, у брахицефалов от 20 до 66° , у мезоцефалов - от 36 до 58° , у долихоцефалов - от 20 до 56° . В бассейне ЗОА ветви IV порядка отходят под углом от 18 до 76° . При этом, у брахицефалов выявлен диапазон различий углов от 40 до 76° , у мезоцефалов - от 30 до 60° , у долихоцефалов - от 18 до 50° .

Произведен статистический анализ полученных данных об углах отхождения ветвей оболочечных артерий (табл. 5).

Согласно статистическим данным, угол отхождения ветвей I порядка ПОА имеет следующие значения (слева и справа соответственно): у брахицефалов - $M=36,54^\circ$ и $M=35,60^\circ$; у мезоцефалов - $M=35,00^\circ$ и $M=36,80^\circ$; у долихоцефалов - $M=30,00^\circ$ и $M=27,87^\circ$.

Углы отхождения ветвей II порядка ПОА имеют следующую вариабельность: у

Таблица 5 – Изменчивость углов отхождения ветвей оболочечных артерий у взрослых людей (в градусах)

№	Исследуемые признаки		Форма головы		Брахицефалы				Мезоцефалы				Долихоцефалы			
			Угол	M	σ	m	Угол	M	σ	m	Угол	M	σ	m		
ПОА																
1	Ветви I порядка	слева	28-45	36,54	8,42	7,43	24-42	35,00	6,14	5,33	18-30	30,00	7,52	6,13		
		справа	26-40	35,60	8,40	7,25	20-38	36,80	7,37	6,45	16-32	27,87	6,95	5,48		
2	Ветви II порядка	слева	20-38	30,86	4,32	3,27	24-36	28,75	5,09	4,25	18-26	22,47	4,26	3,43		
		справа	24-40	30,93	3,86	2,99	22-34	29,33	4,94	4,00	14-30	22,75	4,47	3,84		
3	Ветви III порядка	слева	28-40	36,29	5,28	4,61	26-36	34,00	4,69	4,25	20-34	25,89	5,01	3,90		
		справа	26-38	36,00	5,31	4,47	24-36	34,71	4,70	4,14	22-34	25,29	4,90	4,04		
4	Ветви IV порядка	слева	18-36	30,57	6,30	5,31	16-42	30,85	4,64	3,79	14-26	21,00	2,59	2,29		
		справа	17-32	30,00	6,81	5,60	15-40	29,71	3,84	2,90	12-28	21,20	2,40	2,08		
СОА																
5	Ветви I порядка	слева	58-88	67,88	14,92	12,39	58-72	60,24	14,24	12,25	28-44	41,07	9,52	7,54		
		справа	50-78	67,07	13,00	11,40	44-62	57,47	14,94	12,76	22-40	39,40	9,69	7,89		
6	Ветви II порядка	слева	38-74	56,24	17,46	14,89	36-70	54,75	12,37	10,16	24-58	35,18	10,11	8,68		
		справа	32-86	62,84	15,56	13,34	34-78	55,60	12,29	10,08	22-56	36,38	9,28	7,92		
7	Ветви III порядка	слева	40-72	38,24	9,35	8,04	32-60	36,89	9,00	7,75	20-54	28,63	6,19	5,20		
		справа	46-78	38,82	10,69	9,67	30-72	37,13	9,27	8,16	24-52	28,63	6,03	5,13		
8	Ветви IV порядка	слева	20-60	46,00	14,51	13,07	38-58	43,47	8,66	7,70	22-56	23,50	6,79	5,67		
		справа	20-66	49,53	14,07	12,50	36-56	42,80	8,26	7,25	20-50	22,57	6,21	5,10		
ЗОА																
9	Ветви I порядка	слева	50-85	60,50	18,07	16,21	48-78	59,57	12,27	10,55	36-66	39,33	10,47	8,27		
		справа	50-84	56,79	18,17	16,50	68-76	56,13	15,32	13,36	34-60	40,75	11,31	9,34		
10	Ветви II порядка	слева	48-86	55,43	17,88	16,49	48-78	46,80	11,68	9,76	20-66	23,38	5,46	4,47		
		справа	46-80	56,00	17,18	15,75	44-70	46,00	10,93	9,33	20-64	23,00	4,95	4,13		
11	Ветви III порядка	слева	50-84	44,47	12,70	11,20	50-64	39,33	8,38	6,49	22-60	24,13	5,58	4,71		
		справа	42-78	44,67	12,44	10,89	48-66	39,50	8,93	6,94	20-66	25,33	5,55	4,89		
12	Ветви IV порядка	слева	40-70	51,88	13,33	10,70	30-60	39,12	6,96	5,65	18-50	25,94	5,57	4,31		
		справа	40-76	56,44	12,01	10,27	36-54	40,00	7,51	6,35	20-46	24,76	4,76	3,92		

брахицефалов - $M=30,86^\circ$ и $M=30,93^\circ$; у мезоцефалов - $M=28,75^\circ$ и $M=29,33^\circ$; у долихоцефалов - $M=22,47^\circ$ и $M=22,75^\circ$ (слева и справа соответственно).

Углы отхождения ветвей III порядка в

бассейне данной оболочечной артерии имеют изменчивость в следующих пределах. У брахицефалов - $M=36,29^\circ$ слева и $M=36,00^\circ$ справа; у мезоцефалов отмечается незначительное уменьшение угла - $M=34,00^\circ$ слева и $M=34,71^\circ$

справа. Для долихоцефалов характерно дальнейшее заострение данных углов до $M=25,89^\circ$ слева и $M=25,29^\circ$ справа.

Углы отхождения ветвей IV порядка ПОА имеют подобную тенденцию: у брахицефалов максимальные значения - $M=30,57^\circ$ слева и $M=30,00^\circ$ справа и минимальные у долихоцефалов - $M=21,00^\circ$ и $M=21,20^\circ$ соответственно.

Для ветвей I-IV порядка СОА характерен более развернутый тип ветвления (табл. 7).

Так, угол отхождения ветвей I порядка данной артерии достигает $M=67,88^\circ$ слева и $M=67,07^\circ$ справа у людей с брахиморфным телосложением, с тенденцией его уменьшения до $M=41,07^\circ$ слева и $M=39,40^\circ$ справа у людей долихоморфного телосложения.

Аналогичный характер изменчивости углов отхождения имеют ветви II порядка СОА: у брахицефалов - $M=56,24^\circ$ слева и $M=62,84^\circ$ справа; у мезоцефалов - $M=54,75^\circ$ слева и $M=55,60^\circ$ справа; у долихоцефалов - $M=35,18^\circ$ и $M=36,38^\circ$ соответственно.

Ветви III порядка СОА обычно отходят под углами более острыми, которые колеблются в пределах: у брахицефалов - $M=38,24^\circ$ слева и $M=38,82^\circ$ справа; у мезоцефалов - $M=36,89^\circ$ и $M=37,13^\circ$; у долихоцефалов - $M=28,63^\circ$ и $M=28,63^\circ$ соответственно.

Диапазон изменчивости углов ветвления IV порядка указанной артерии характеризуется постепенным уменьшением от брахицефалов ($M=46,00^\circ$ слева и $M=49,53^\circ$ справа) к мезоцефалам ($M=43,47^\circ$ слева и $M=42,80^\circ$ справа) и долихоцефалам ($M=23,50^\circ$ слева и $M=22,57^\circ$ справа).

Выявлены статистически достоверные результаты вариабельности углов отхождения ветвей I-IV порядка ЗОА (табл. 5).

Углы деления ветвей I порядка ЗОА всегда преобладают у взрослых людей с брахицефалической формой головы - $M=60,50^\circ$ слева и $M=56,79^\circ$ справа; II порядка - $M=55,43^\circ$ слева и $M=56,00^\circ$ справа; III порядка - $M=44,47^\circ$ слева и $M=44,67^\circ$ справа; IV порядка - $M=51,88^\circ$ слева и $M=56,44^\circ$ справа.

Минимальные значения средней арифметической углов ветвления ЗОА характерны для людей с долихоморфной формой головы, у которых углы отхождения ветвей I порядка уменьшаются до $M=39,33^\circ$ слева и $M=40,75^\circ$ справа; II порядка до $M=23,38^\circ$ слева и

$M=23,00^\circ$ справа; III порядка до $M=24,13^\circ$ слева и $M=25,33^\circ$ справа; IV порядка до $M=25,94^\circ$ слева и $M=24,76^\circ$ справа.

Следовательно, у людей с долихоцефалической головой определяются наименьшие углы отхождения сосудистых ветвей I-IV порядка всех основных оболочечных артерий.

Заключение

Наиболее густая артериальная сеть с большим количеством ветвей и большими углами их отхождения характерна для людей с брахицефалической формой головы. Данная особенность больше выражена для ветвей III и IV порядка, где формируются многочисленные анастомозы.

У людей с долихоцефалической формой головы наблюдается разреженная артериальная сеть с удлинением ветвей всех порядков, уменьшением углов их отхождения и уменьшением количества анастомозов.

Значимых половых различий количества ветвей основных оболочечных артерий не выявлено при всех формах головы.

Литература

1. Журавлева, Ю. П. Достижения и перспективы в изучении твёрдой оболочки головного мозга человека / Ю. П. Журавлева // Перспективы медицины та біології. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 31-37.
2. Круцяк, О. В. Морфо- и антропометрические особенности синусов твёрдой мозговой оболочки свода черепа / О. В. Круцяк // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 93-95.
3. The cranial dura mater: a review of its history, embryology, and anatomy / N. Adeeb [et al.] // Childs. Nerv. Syst. – 2012 Jun. – Vol. 28, N 6. – P. 827-837.
4. Вовк, Ю. М. Порівняльна анатомія пазух твердої оболони головного мозку / Ю. М. Вовк, В. С. Черно. – Миколаїв : Іліон, 2014. – 389 с.
5. Вовк, Ю. М. Пазухи твердої оболони в ранньому онтогенезі людини / Ю. М. Вовк, В. П. Пішак, О. П. Антонюк. – Чернівці, 2006. – 187 с.
6. Чалый, В. А. Клинико-морфологическая характеристика синусов твердой оболочки головного мозга человека и собаки / В. А. Чалый // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 84-87.
7. A rare variation of the posterior cranial fossa: duplicated falx cerebelli, occipital venous sinus, and internal occipital crest / M. M. Shoja [et al.] // Folia Morphologica (Warsz.). – 2006 May. – Vol. 65, N 2. – P. 171-173.
8. The evolution of the meningeal vascular system in the human genus: From brain shape to thermoregulation /

- E. Bruner [et al.] // Am. J. Hum. Biol. – 2011 Jan-Feb. – Vol. 23, N 1. – P. 35-43.
9. Органоспецифічність мікровазуляризаційної системи твердої оболонки головного мозку людини / А. А. Архипович [и др.] // Тавр. медико-біол. вестн. – 2006. – Т. 9, № 3. – Ч. II. – С. 11-13.
 10. Калаев, А. А. Микроциркуляторное русло твердой оболочки головного мозга в условиях алкогольной интоксикации / А. А. Калаев, А. А. Молдавская // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 57.
 11. Журавлева, Ю. П. Нові методи та пристрої для вивчення твердої оболони головного мозку людини / Ю. П. Журавлева // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 37-39.
 12. Черно, В. С. Гістотопографія артеріальних судин твердої оболонки головного мозку та її похідних – стінок синусів / В. С. Черно, Ю. К. Хилько // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – № 4. – С. 185-188.
 13. Bruner, E. The middle meningeal artery: from clinic to fossils / E. Bruner, S. Sherkat // Childs. Nerv. Syst. – 2008 Nov. – Vol. 24, N 11. – P. 1289-1298.
 14. Morphometric analysis of the middle meningeal artery organization in humans – embryological considerations / T. H. da Silva [et al.] // J. Neurol. Surg. B. Skull. Base. – 2013 Apr. – Vol. 74, N 2. – P. 108-112.

Поступила 27.05.2015

Принята в печать 08.10.2015

References

1. Zhuravleva YuP. Dostizheniia i perspektivy v izuchenii tverdoi obolochki golovnoogo mozga cheloveka [Achievements and prospects in studying of a firm cover of a brain of the person]. Perspektivi meditsini ta biologii. 2009;1(1):31-7.
2. Krutsiak OV. Morfo- i antropometricheskie osobennosti sinusov tverdoi mozgovoi obolochki svoda cherepa [Morfo-and anthropometric features of sine of a firm cerebral cover of a calvaria]. Bukovins'kii medichnii visnik. 2006;10(2):93-5.
3. Adeeb N, Mortazavi MM, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. The cranial dura mater: a review of its history, embryology, and anatomy. Childs Nerv Syst. 2012 Jun;28(6):827-37.
4. Vovk YuM, Chernov VS. Porivnial'na anatomia pazukh tverdoi oboloni golovnoogo mozgu [Comparative anatomy of sinuses of a firm cover of a brain]. Nikolaev, Ukraine: Ilion; 2014. 389 p.
5. Vovk YuM, Pishak VP, Antoniuk OP. Pazukhi tverdoi oboloni v rann'omu ontogenezi liudini [Sinuses of a firm cover in an early ontogenesis of the person]. Chernivtsi, Ukraine; 2006. 187 p.
6. Chaly VA. Kliniko-morfologicheskaia kharakteristika sinusov tverdoi obolochki golovnoogo mozga cheloveka i sobaki [Kliniko-morfologicheskyye charakteristiki of sine of a firm cover of a brain of the person and dog]. Ukrain'skii zhurnal klinichnoi ta laboratornoi meditsini. 2009;4(1):84-7.
7. Shoja MM, Tubbs RS, Khaki AA, Shokouhi G. A rare variation of the posterior cranial fossa: duplicated falx cerebelli, occipital venous sinus, and internal occipital crest. Folia Morphol (Warsz). 2006 May;65(2):171-3.
8. Bruner E, Mantini S, Musso F, De La Cuétara JM, Ripani M, Sherkat S. The evolution of the meningeal vascular system in the human genus: From brain shape to thermoregulation. Am J Hum Biol. 2011 Jan-Feb;23(1):35-43.
9. Arkhipovich AA, Soloshenko LV, Suprun AB, Somik NYa. Organospetsifichnist' mikrovaskularizatsiinoi sistemi tverdoi obolochki golovnoogo mozgu liudini [Organospetsifichnist' mikrovaskularizatsiinoi sistemi tverdoi obolochki golovnoogo mozgu liudini]. Tavr. mediko-biol. vestn. 2006;9(3 part 2):11-3.
10. Kalaev AA, Moldavskaya AA. Mikrotsirkulatornoe ruslo tverdoi obolochki golovnoogo mozga v usloviiakh alkohol'noi intoksikatsii [The microcirculator course of a firm cover of a brain in the conditions of alcoholic intoxication]. Morfologiya. 2006;129(4):57.
11. Zhuravleva YuP. Novi metodiki ta pristroi dlia vivchennia tverdoi oboloni golovnoogo mozgu liudini [New techniques and devices for studying of a firm cover of a brain of the person]. Ukrain'skii morfologichnii al'manakh. 2009;7(4):37-9.
12. Chernov VS, Khilko YuK. Gistotopografiia arterial'nikh sudin tverdoi obolochki golovnoogo mozgu ta ii pokhidnikh – stinok sinusiv [Gistotopografiya of arterial vessels of a firm cover of a brain and its derivatives - walls of sine]. Visnik problem biologii ta meditsini. 2010;(4):185-8.
13. Bruner E, Sherkat S. The middle meningeal artery: from clinic to fossils. Childs Nerv Syst. 2008 Nov;24(11):1289-98.
14. da Silva TH, Ellwanger JH, Silva HT, Moraes D, Dotto AC, Viera Vde A, de Campos D. Morphometric analysis of the middle meningeal artery organization in humans – embryological considerations. J Neurol Surg B Skull Base. 2013 Apr;74(2):108-12.

Received 27.05.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Фёдоров Д.Ю. – соискатель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина.

Адрес для корреспонденции: Украина, г.Луганск, ГУ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. E-mail: fedorov.denis.13@rambler.ru, тел.моб.: +380 (50) 583 48 33 – Фёдоров Денис Юрьевич.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

АЛЛОСТАТИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА НА БЕРЕМЕННЫХ КРЫС И ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ИХ ПОЛОВОЗРЕЛОГО ПОТОМСТВА

А.Н. ФЕДЧЕНКО, Л.Е. БЕЛЯЕВА, С.С. ЛАЗУКО, И.В. ЛИГЕЦКАЯ, Е.И. КОВЗОВА

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 32-38.

ALLOSTATIC LOAD ON PREGNANT RATS AND THE PECULIARITIES OF CORONARY VESSELS TONE REGULATION OF THEIR PUBERAL OFFSPRINGS

A.N. FEDCHENKO, L.E. BELYAEVA, S.S. LAZUKO, I.V. LIGETSKAYA, E.I. KOVZOVA

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):32-38.

Резюме.

Цель – установить влияние различных стрессоров, действующих на беременных крыс, на ауторегуляцию коронарных сосудов их половозрелого потомства для последующего поиска способов коррекции возможных нарушений.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 40 белых беспородных крысах *Rattus Muridae* массой 200-250 г и их потомстве. Беременных крыс подвергали действию хронического непредсказуемого стресса, моделируемого воздействием трёх различных стрессоров: (1) лишением пищи в течение суток при обеспечении свободного доступа к воде - во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности; (2) иммобилизацией в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2C^\circ$), до уровня шеи, в течение 20-ти минут в 4-й и 11-й дни беременности; (3) имитацией присутствия хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение 1-х суток) в 6-й и 13-й дни беременности. Ауторегуляторную способность коронарных сосудов 3-месячного потомства (26 крыс – потомство группы «контроль» и 14 крыс – потомство группы «стресс») исследовали на препарате сердца крысы, изолированного по методу Лангендорфа и перфузируемого раствором Кребса-Хензелейта стандартного состава.

Результаты. У половозрелых самцов, матери которых во время беременности испытывали аллостатическую нагрузку, объемная скорость коронарного потока (ОСКП) повышалась на 17%, а индекс ауторегуляции (ИА) коронарных сосудов снижался на 50,0 и 38,2% только при переходе перфузионного давления (ПД) от 80 к 100 и от 100 к 120 мм рт. ст., соответственно, по сравнению со значениями, выявленными у потомства мужского пола, у матерей которых беременность протекала в нормальных условиях. У половозрелого потомства женского пола, родившегося у крыс, которые подвергались действию хронического непредсказуемого стресса во время беременности, ИА снижался на 34% только при переходе ПД от 40 к 60 мм рт. ст., а коронарный расширительный резерв (КРР) был меньше на 9,8% при ПД 40 мм рт. ст., по сравнению со значениями, полученными в группе самок, не испытывавших действия стрессоров в пренатальном периоде.

Заключение. Аллостатическая нагрузка во время беременности приводит к снижению ауторегуляторной способности коронарных сосудов изолированного сердца половозрелого потомства крыс, что может нарушать приспособительные возможности сердца и организма в целом при предъявлении к нему повышенных нагрузок. Полученные данные могут быть использованы при проведении дальнейших экспериментов по исследованию способов профилактики и коррекции последствий пренатального стресса.

Ключевые слова: аллостатическая нагрузка, ауторегуляция коронарных сосудов.

Abstract.

Objectives. To determine the influence of different stressors on pregnant rats, on coronary vessels autoregulation of their puberal offsprings for the subsequent search for the methods to correct possible disorders.

Material and methods. Experiments were conducted on 40 white mongrel *Rattus Muridae* weighing 200-250 g and their offsprings. The model of chronic unpredictable stress included: (1) food deprivation during one day with the provision of free access to water on the 2nd, the 9th and the 16th days of pregnancy; (2) upright immobilization of rats in the plastic box filled with water ($t=23\pm 2C^{\circ}$) up to the level of the neck during 20 minutes on the 4th and the 11th days of pregnancy; (3) the imitation of a predator presence (contact with *Felis* excrements during one day) on the 6th and the 13th days of pregnancy. Coronary vessels autoregulation of the 3-month offsprings (14 rats born of mothers belonging to the «stress» group and 26 rats born of mothers of the «control» group) was studied on the isolated by Langendorff method heart which was perfused with standard Krebs-Henseleit solution.

Results. In mature males, whose mothers experienced allostatic load during pregnancy, the volume velocity of coronary flow (VVCf) increased by 17%, while the autoregulation index (AI) of coronary vessels decreased by 50,0 and 38,2% only during the elevation of the perfusion pressure (PP) from 80 to 100 and from 100 to 120 mm Hg, respectively, compared with the values acquired in the male offsprings, whose mothers pregnancy was normal. AI of female offsprings, which were born of rats exposed to chronic unpredictable stress during their pregnancy, decreased by 34% only during the elevation of the PP from 40 to 60 mm Hg, and coronary dilating reserve (CDR) was lower by 9,8% when the PP equaled 40 mm Hg, compared with the values acquired in the group of females that did not experience the action of stressors in the prenatal period.

Conclusions. Allostatic load during pregnancy results in the decreased coronary vessels tone autoregulation of the isolated heart of rats' mature offsprings which may interfere with the adaptive capabilities of the heart and the whole organism. The obtained data may be used while conducting further experiments aimed at the investigation of new ways for the prevention and correction of the sequelae of prenatal stress.

Key words: allostatic load, autoregulation of coronary vessels.

Современный человек ежедневно подвергается действию многочисленных стрессоров. При многократном действии стрессорных факторов возникает иное состояние организма, именуемое аллостазом. Этот термин был предложен Sterling и Eyer в 1988 году [1]. Аллостаз обеспечивается изменением функционирования всех систем организма. «Ценой» такого приспособления к действию стрессоров является аллостатическая нагрузка (McEwen, Stellar, 1993), которая представляет собой результат избыточной реакции на стрессоры, ведущий к возникновению различных форм патологии [2]. Особый интерес вызывает исследование последствий действия стрессоров на организм человека в пренатальном периоде. Уже получено достаточное количество данных о неблагоприятном влиянии стрессоров, действующих на организм в пренатальном периоде и вызывающих морфологические и функциональные изменения многих органов и систем органов организма. Важно, что неблагоприятные следствия аллостатической нагрузки могут сохраняться в течение продолжительного времени после рождения. Такую взаимосвязь обнаружил D. Barker, описавший низкий вес ребенка при

рождении после аллостатической нагрузки на организм матери во время беременности с последующим повышением уровня артериального давления (АД) у таких взрослых индивидуумов [3].

Сердечно-сосудистая система традиционно считалась менее уязвимой к действию стрессоров во внутриутробном периоде [4]. Однако накапливаются данные, опровергающие такие представления. Наилучшим образом изучены морфологические изменения сердца после тяжёлой пренатальной гипоксии [5]. Особенности функционирования сердца и кровеносных сосудов после действия других стрессоров в пренатальном периоде изучены недостаточно. В частности, крайне мало данных о характере изменения ауторегуляции коронарных сосудов в этих условиях. Вместе с тем, именно этот показатель является важным условием поддержания сократительной функции миокарда на адекватном уровне. Цель настоящей работы – установить влияние различных стрессоров, действующих на беременных крыс, на ауторегуляцию коронарных сосудов их половозрелого потомства для последующего поиска способов коррекции возможных нарушений.

Материал и методы

Для получения потомства 20 беспородных самок и 20 беспородных самцов *Rattus Muridae*, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион питания, были высажены в клетки в соотношении 1:1. После наступления беременности, о чем свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке самки, методом случайного выбора формировали две группы самок: 1- «контроль» (n=10), 2 - «стресс» (n=10). Самок группы «стресс» со 2-го по 16-й день беременности подвергали воздействию хронического непредсказуемого стресса, включающего несколько видов воздействий. Во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде. В 4-й и 11-й дни беременности животных подвергали иммобилизации, фиксируя их в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ($t=23\pm 2^\circ\text{C}$), до уровня шеи, в течение 20-ти минут. В 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение одних суток). Хронический непредсказуемый стресс, моделируемый у беременных самок, приводит к развитию у них аллостатической нагрузки, что подтверждалось повышением содержания кортикостерона в крови и увеличением активности симпатической нервной системы [6, 7]. После рождения потомство крыс группы «стресс» и группы «контроль» содержали в одинаковых условиях вивария. Затем в 3-месячном возрасте этих крыс наркотизировали нембуталом (60 мг/кг внутривенно), вскрывали брюшную полость, пересекали диафрагму и делали 2 вертикальных разреза грудной клетки по реберным углам. Отбросив переднюю стенку грудной клетки, пинцетом захватывали сосудистый пучок сердца и одновременно пересекали его. Извлеченное сердце быстро помещали в чашку Петри с изотоническим раствором, охлажденным до температуры 0°C . Затем аорту извлеченного сердца фиксировали на канюле, соединенной с системой для перфузии изолированного сердца. Сердце помещали в термостатируемую камеру (37°C) системы для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных ИН-SR типа 844/1 (HSE-НА, ФРГ). Изолированное по ме-

тоду Лангендорфа сердце перфузировали раствором Кребса-Хензелята следующего состава (мм): NaCl – 118,0, KCl – 4,8, NaHCO₃ – 25,0, CaCl₂ – 2,5, KН₂РO₄ – 1,2, MgSO₄ – 1,18, глюкоза – 5,5, аэрированным карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂; pH раствора составлял 7,3-7,4). Перфузионное давление (ПД) ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом, равным 20 мм рт. ст. Сердце сокращалось в изотоническом режиме. Модель перфузии изолированного сердца, сокращающегося в изотоническом режиме, в условиях, когда сердце практически не совершает внешней работы, наиболее точно отражает характер ауторегуляции коронарного потока [8]. В этом случае величина объемной скорости коронарного потока (ОСКП), зарегистрированной при новом уровне перфузионного давления, определяется преимущественно способностью коронарных сосудов к ауторегуляции. Показатели ОСКП определяли при каждом уровне ПД измерением собранной в течение 10 секунд перфузионной жидкости, оттекающей от свободного правого и дренированного левого желудочков, каждую минуту. ОСКП рассчитывали на единицу массы миокарда сухого левого желудочка. Степень изменения коронарного потока по мере увеличения ПД оценивали по индексу ауторегуляции (ИА), предложенному Е.Б. Новиковой [9]:

$$\text{ИА} = (\Delta Q_1 - \Delta Q_2) / \Delta Q_1,$$

где ΔQ_1 – прирост коронарного потока в момент подъема перфузионного давления,

ΔQ_2 – разность между величиной исходного потока и потока, установившегося в процессе ауторегуляторной реакции при новом уровне перфузионного давления.

Выраженность реактивной гиперемической реакции оценивали при значениях ПД 40, 80 и 120 мм рт. ст. Перфузию изолированного сердца прекращали на 60 секунд. По истечении этого времени измеряли количество перфузионной жидкости, т.е. величину максимального гиперемического коронарного потока (МГКП), в течение 10 секунд. Коронарный расширительный резерв (КРР) определяли как отношение величины МГКП к величине исходной ОСКП.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0». Характер распределения цифровых данных проверяли с помощью критерия Шапиро-

Уилка. Результаты с нормальным характером распределения представляли в виде $M \pm s$ и сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Показатели, распределение которых отличалось от нормального, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала 25% - 75%. Такие показатели сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У самцов, матери которых испытывали действие различных стрессоров во время беременности, ОСКП изолированного сердца превышала таковую у потомства мужского пола, родившегося у контрольных крыс, на 17,0%

при переходе ПД от 80 к 100 мм рт. ст. (табл. 1). У самцов-потомков крыс группы «стресс» ИА коронарных сосудов изолированного сердца был меньше, чем у самцов, матери которых не испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, на 50,0 и 38,2% при переходе ПД от 80 к 100 и от 100 к 120 мм рт. ст., соответственно. Значения КРР у самцов, перенесших действие стрессоров в пренатальном периоде, статистически значимо не отличались от таковых у самцов-потомков группы «контроль».

Величины ОСКП, зафиксированные в сердце самок, перенесших действие стрессоров в пренатальном периоде, статистически значимо не отличались от значений ОСКП в сердце самок, родившихся у крыс группы «контроль». У потомства женского пола, матери которых

Таблица 1 – Индекс ауторегуляции и коронарный расширительный резерв изолированного сердца 3-месячных крыс, родившихся у самок, подвергавшихся действию различных стрессоров во время беременности

Показатели	Группы	ПД, мм рт. ст.				
		40	60	80	100	120
ОСКП мг/мин \times г ⁻¹	потомство контроль ♂	127,9 \pm 40,7	207,7 \pm 45,9	236,2 \pm 54,2	269,8 \pm 35,3	285,2 \pm 32,9
	потомство контроль ♀	113,5 (89,6;133,3)	189,3 \pm 63,1	224,9 \pm 72,4	279,8 \pm 72,6	301,6 \pm 65,4
	потомство стресс ♂	108,7 \pm 54,4	174,1 \pm 62,8	193,3 \pm 78,1	325,1 \pm 73,6*	300,9 \pm 63,2
	потомство стресс ♀	112,5 (94,7;174,2)	189,1 \pm 78,5	229,9 \pm 96,1	279,71 \pm 125,3	294,7 \pm 126,7
ИА	потомство контроль ♂	-	0,4 \pm 0,2	0,4 \pm 0,2	0,5 (0,3; 0,6)	0,5 \pm 0,2
	потомство контроль ♀	-	0,5 (0,3; 0,6)	0,3(0,2;0,3)	0,5 \pm 0,20	0,5 \pm 0,1
	потомство стресс ♂	-	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,2	0,3 (0,2;0,3)*	0,3 \pm 0,1*
	потомство стресс ♀	-	0,3 (0,2; 0,4)**	0,3(0,3;0,5)	0,4 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1
КРР	потомство контроль ♂	1,3 (1,2;1,6)	-	1,3 \pm 0,2	-	1,1(1,1;1,2)
	потомство контроль ♀	1,3(1,2;1,6)	-	1,3 \pm 0,2	-	1,1(1,1;1,2)
	потомство стресс ♂	1,6 (1,3;1,6)	-	1,3 \pm 0,2	-	1,1(1,0;1,2)
	потомство стресс ♀	1,2 (1,1;1,3)**	-	1,3 \pm 0,2	-	1,1(1,0;1,3)

Примечания: ♀ – самки; ♂ – самцы; * $p < 0,05$ при сравнении с показателями группы «потомство контроль ♀»; ** $p < 0,05$ при сравнении с показателями группы «потомство контроль ♂».

испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, ИА коронарных сосудов изолированного сердца был меньше, чем у потомства женского пола контрольных крыс, на 34% при переходе ПД от 40 к 60 мм рт. ст. В изолированном сердце самок, перенесших действие пренатальных стрессоров, КРР был снижен на 9,8%, по сравнению с таковым в изолированном сердце самок, родившихся у крыс контрольной группы, только при ПД 40 мм рт. ст.

В изолированном сердце крыс, родившихся у самок контрольной группы, значения ПД, при которых ауторегуляция коронарного потока была хорошо выражена, находились в диапазоне от 60 до 100 мм рт. ст. Однако у половозрелых самцов, перенесших стресс в пренатальном периоде, диапазон значений ПД, при которых ауторегуляция была удовлетворительной, был значительно сужен и составлял 60-80 мм рт. ст. У половозрелых самок, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, ауторегуляция коронарного потока была лучше выражена при более высоких уровнях ПД (100-120 мм рт. ст.).

Обсуждение

Повышение ОСКП в изолированном сердце самцов, родившихся у крыс, которые испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, указывает на ослабление миогенного тонуса коронарных сосудов такого потомства. При ступенчатом повышении ПД было выявлено, что в ответ на растяжение увеличенным потоком коронарных сосудов изолированного сердца потомства мужского пола, подвергавшихся действию стрессоров в пренатальном периоде, степень сокращения гладкомышечных клеток коронарных сосудов была существенно меньшей, чем в сердце крыс-самцов, родившихся у матерей контрольной группы. Об этом свидетельствует уменьшение ИА у самцов, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности. Ауторегуляторная способность коронарных сосудов основана на сочетанном действии трёх механизмов: миогенного, гуморального и нейрогенного [10-12]. Следовательно, действие стрессоров в пренатальном периоде привело к снижению базального тонуса сосудов изолированного сердца половозрелых крыс-самцов

вследствие нарушения миогенных и/или гуморальных механизмов его поддержания.

В изолированном сердце половозрелых самок, матери которых испытывали действие различных стрессоров во время беременности, значения ОСКП достоверно не отличались от таковых у самок, матери которых не испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности при всех изучаемых уровнях ПД. В то же время, в изолированном сердце половозрелого потомства женского пола, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, было выявлено снижение ИА при переходе ПД от 40 к 60 мм рт. ст., а также снижение КРР при ПД 40 мм рт. ст. из-за несколько большей, хотя и статистически не значимо, исходной ОСКП. Эти результаты также указывают на нарушение миогенных и/или гуморальных механизмов ауторегуляции коронарных сосудов изолированного сердца половозрелых самок, на организм которых в пренатальном периоде действовали различные стрессоры, однако, оно было менее выражено, чем у самцов аналогичной группы. Обращает на себя внимание то, что ИА у самцов, родившихся у матерей группы «стресс», был снижен при более высоких значениях ПД, а у самок – при более низких. Значение ауторегуляции коронарного кровотока заключается в нивелировании колебаний ПД и поддержании коронарного кровотока на относительно постоянном уровне в определенном интервале значений ПД. Снижение миогенного тонуса сосудов изолированного сердца половозрелых самцов, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности, при переходе ПД от 100 к 120 мм рт. ст. означает, что при повышении среднего артериального давления (а повышенная вероятность развития артериальной гипертензии у потомства, испытывавшего действие стрессоров в пренатальном периоде уже доказана [13, 14]), может развиваться гиперперфузия миокарда, что создаст условия для развития диастолической дисфункции. Уменьшение ИА при переходе ПД от 40 к 60 мм рт. ст. в изолированном сердце половозрелых самок, родившихся у крыс группы «стресс», может указывать на большую уязвимость таких животных к состояниям, сопровождающимся резким, значительным падением артериального давления, например, в результате острой массивной кровопотери, когда

нарушение ауторегуляторной способности коронарных сосудов может способствовать ишемии миокарда с последующим снижением его сократительной активности. Уменьшение КРР у самок группы «стресс» также указывает на ограничение приспособительных возможностей коронарного кровообращения.

По-видимому, нарушение ауторегуляторной способности коронарных сосудов потомства, матери которого перенесли действие неблагоприятных факторов во время беременности, является стереотипным, так как полученные нами результаты согласуются с данными Xiao D. и соавторов, показавших нарушение механизмов регуляции тонуса коронарных сосудов у взрослого потомства, подвергавшихся действию кокаина в пренатальном периоде [15]. Выраженное увеличение ОСКП у самцов, перенесших стресс в пренатальном периоде, а также нарушение способности сосудов изолированного сердца потомства обоего пола крыс группы «стресс» противостоять растягивающему их перфузионному давлению свидетельствует о существенном ослаблении миогенного тонуса коронарных сосудов изолированного сердца половозрелых крыс, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности. Поскольку ауторегуляция коронарного потока является важной составляющей для его трансмурального перераспределения в пользу субэндокарда, то ослабление ауторегуляторного процесса может существенно нарушать кровоснабжение субэндокардиальных слоёв миокарда, обладающих высокой метаболической активностью.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Аллостатическая нагрузка, которую испытывали крысы во время беременности, способствует нарушению механизмов регуляции тонуса коронарных сосудов у их половозрелого потомства.

2. Выявленные отклонения могут сохраняться длительно, вплоть до половозрелого возраста и создавать «основу» для развития различных форм патологии.

3. Снижение ИА изолированного сердца самцов, матери которых испытывали аллостатическую нагрузку во время беременности,

при более высоких цифрах ПД, указывает на возможную большую уязвимость сердца этих животных при артериальной гипертензии. Уменьшение ауторегуляторной способности сосудов изолированного сердца самок, матери которых подвергались действию различных стрессоров во время беременности, при более низких значениях ПД, свидетельствует о наличии предпосылок для снижения сократительной функции миокарда при состояниях, сопровождающихся снижением АД, у таких крыс-самок.

Литература

1. Sterling, P. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology / P. Sterling, J. Eyer // Handbook of life stress, cognition and health / editors: S. Fisher, J. T. Reason. – New York, 1988. – P. 629-649.
2. McEwen, B. S. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease / B. S. McEwen, E. Stellar // Arch. Intern. Med. – 1993 Sep. – Vol. 153, N 18. – P. 2093-2101.
3. Barker, D. J. Low birth weight and hypertension / D. J. Barker, C. Osmond // BMJ. – 1988 Jul. – Vol. 297, N 6641. – P. 134-135.
4. Hales, C. N. The thrifty phenotype hypothesis / C. N. Hales, D. J. Barker // Br. Med. Bull. – 2001. – Vol. 60. – P. 5-20.
5. Hauton, D. Hypoxia in early pregnancy induces cardiac dysfunction in adult offspring of *Rattus norvegicus*, a non-hypoxia-adapted species / D. Hauton // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. – 2012 Nov. – Vol. 163, N 3/4. – P. 278-285.
6. Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses / M. D. Kvarta [et al.] // J. Neurophysiol. – 2015 Sep. – Vol. 114, N 3. – P. 1713-1724.
7. Duarte, J. O. Immediate and long-term effects of psychological stress during adolescence in cardiovascular function: comparison of homotypic vs heterotypic stress regimens / J. O. Duarte, C. S. Planeta, C. C. Crestani // Int. J. Dev. Neurosci. – 2015 Feb. – Vol. 40. – P. 52-59.
8. Weisfeld, M. Effect of perfusion pressure on coronary flow and oxygen usage of nonworking heart / M. Weisfeld, N. Shock // Am. J. Physiol. – 1970 Jan. – Vol. 218, N 1. – P. 95-101.
9. Новикова, Е. Б. Об ауторегуляции в коронарной системе / Е. Б. Новикова // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. – 1972. – Т. 58, № 1. – С. 61-72.
10. Балужева, Т. В. Быстрый компонент ауторегуляции мозговых сосудов / Т. В. Балужева, В. Б. Семенютин, С. И. Теплов // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. – 1980. – Т. 66, № 9. – С. 1357-1362.
11. Feigl, E. O. Coronary physiology / E. O. Feigl // Physiol. Rev. – 1983 Jan. – Vol. 63, N 1. – P. 1-205.
12. Belloni, F. L. The local control of coronary blood flow / F. L. Belloni // Cardiovasc. Res. – 1979 Feb. – Vol. 13,

N 2. – P. 63-85.

13. Alexander, B. T. Fetal programming and cardiovascular pathology / B. T. Alexander, J. H. Dasinger, S. Intapad // Compr. Physiol. – 2015 Apr. – Vol. 5, N 2. – P. 997-1025.
14. Effects of maternal anxiety and depression during pregnancy in Chinese women on children's heart rate

and blood pressure response to stress / F. Fan [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2015 Jun.

15. Xiao, D. Prenatal cocaine exposure causes sex-dependent impairment in the myogenic reactivity of coronary arteries in adult offspring / D. Xiao, S. Yang, L. Zhang // Hypertension. – 2009 Nov. – Vol. 54, N 5. – P. 1123-1128.

Поступила 07.09.2015 г.

Принята в печать 08.10.2015 г.

References

1. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason JT, editors. Handbook of life stress, cognition and health. New York; 1988. P. 629-49.
2. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. Arch Intern Med. 1993 Sep;153(18):2093-101.
3. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. BMJ. 1988 Jul;297(6641):134-5.
4. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull. 2001;60:5-20.
5. Hauton D. Hypoxia in early pregnancy induces cardiac dysfunction in adult offspring of Rattus norvegicus, a non-hypoxia-adapted species. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2012 Nov;163(3-4):278-85.
6. Kvarita MD, Bradbrook KE, Dantrassy HM, Bailey AM, Thompson SM. Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses. J Neurophysiol. 2015 Sep;114(3):1713-24.
7. Duarte JO, Planeta CS, Crestani CC. Immediate and long-term effects of psychological stress during adolescence in cardiovascular function: comparison of homotypic vs heterotypic stress regimens. Int J Dev Neurosci. 2015 Feb;40:52-9.
8. Weisfeldt ML, Shock NW. Effect of perfusion pressure on coronary flow and oxygen usage of nonworking heart. Am J Physiol. 1970 Jan;218(1):95-101.
9. Novikova EB. Ob autoregulatsii v koronarnoi sisteme [About an autoregulation in coronary system]. Fiziol zhurn CCCP im IM Sechenova. 1972;58(1):61-72.
10. Balueva TV, Semeniutin VB, Teplov SI. Bystryi komponent autoregulatsii mozgovykh sosudov [Fast component of an autoregulation of cerebral vessels]. Fiziol zhurn CCCP im IM Sechenova. 1980;66(9):1357-62.
11. Feigl EO. Coronary physiology. Physiol Rev. 1983 Jan;63(1):1-205.
12. Belloni FL. The local control of coronary blood flow. Cardiovasc Res. 1979 Feb;13(2):63-85.
13. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. Compr Physiol. 2015 Apr;5(2):997-1025.
14. Fan F, Zou Y, Tian H, Zhang Y, Zhang J, Ma X, Meng Y, Yue Y, Liu K, Dart AM. Effects of maternal anxiety and depression during pregnancy in Chinese women on children's heart rate and blood pressure response to stress. J Hum Hypertens. 2015 Jun 18.
15. Xiao D, Yang S, Zhang L. Prenatal cocaine exposure causes sex-dependent impairment in the myogenic reactivity of coronary arteries in adult offspring. Hypertension. 2009 Nov; 54(5):1123-8.

Received 07.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Федченко А.Н. – преподаватель кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лазуко С.С. – к.б.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лигецкая И.В. – ассистент кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Ковзова Е.И. – преподаватель-стажер кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра патологической физиологии. E-mail: anna.fedchenko.89@mail.ru – Федченко Анна Николаевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИЁМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ, НА ОСНОВЕ МЕЖДУНАРОДНЫХ СОГЛАСИТЕЛЬНЫХ ДОКУМЕНТОВ

Е.А. ДИКЕРЕВА, Е.В. МАКАРЕНКО, С.И. ПИМАНОВ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 39-45.

THE ESTIMATION OF THE RISK OF THE DEVELOPMENT OF GASTROPATHY INDUCED BY THE INTAKE OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, BASED ON INTERNATIONAL CONSENSUS DOCUMENTS

E.A. DIKAREVA, E.V. MAKARENKO, S.I. PIMANOV

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):39-45.

Резюме.

Цель исследования – оценить возможность прогнозирования риска развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны, индуцированных приёмом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование по оценке риска развития гастропатии, индуцированной приёмом НПВС (НПВС-гастропатии), на основе международных рекомендаций было включено 203 пациента (160 женщин и 43 мужчины) с РА. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) для профилактики НПВС-гастропатии пациенты не принимали. Для констатации наличия НПВС-гастропатии всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию. Оценка гастроэнтерологических факторов риска развития НПВС-индуцированных поражений СО гастродуоденальной зоны проводилась на основе положений, изложенных в Рекомендациях 1-ой Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВС и антиагрегантов, а также в Рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов по предупреждению НПВС-связанных язвенных осложнений.

Результаты. Эрозивно-язвенные повреждения СО гастродуоденальной зоны, индуцированные приёмом НПВС, возникли у 62 пациентов (30,5%) из 203 обследованных, которые не принимали ИПП.

Точность оценки риска развития НПВС-гастропатии у пациентов с РА, длительно принимающих НПВС, на основе Рекомендаций 1-ой Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВС и антиагрегантов составила 57,6%, чувствительность – 59,7% и специфичность – 56,7%.

При выполнении оценки гастроэнтерологических факторов риска развития эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны, индуцированных приёмом НПВС, с использованием положений, изложенных в Рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов по предупреждению язвенных осложнений, ассоциированных с приёмом НПВС, точность метода равнялась 56,2%, чувствительность – 66,1% и специфичность – 51,8%.

Заключение. Проведенное исследование показало, что при оценке прогностической значимости факторов риска развития НПВС-гастропатии на основе международных рекомендаций точность выявления этой патологии оказалась недостаточной.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, международные документы.

Abstract.

Objectives. To evaluate the feasibility of predicting the risk of the development of erosive and ulcerative lesions of the mucous membrane (MM) of the gastroduodenal zone induced by the intake of nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 203 patients (160 women and 43 men) with RA were included in the study aimed at the assessment of the risk of the development of gastropathy induced by the intake of NSAIDs (NSAID-gastropathy), based on international recommendations. Patients did not take proton pump inhibitors (PPI) for the prevention of NSAID-gastropathy. In order to determine the presence of NSAID-gastropathy all patients underwent esophagogastroduodenoscopy. The assessment of gastrointestinal risk factors for the development of NSAID-induced lesions of the MM of the gastroduodenal zone was made on the basis of the international documents: Recommendations of the 1st International Working Group on the study of gastrointestinal and cardiovascular effects of NSAIDs and antiplatelet agents; Recommendations of the American College of Gastroenterology for the prevention of NSAID-induced ulcer complications.

Results. 62 patients (30,5%) out of 203 examined persons who were not taking PPIs developed erosive and ulcerative damages of the MM of the gastroduodenal zone, induced by the intake of NSAIDs.

The accuracy of evaluating the risk of NSAID-gastropathy development in patients with RA, long-term NSAID users, based on the recommendations of the 1st International Working Group on the study of gastrointestinal and cardiovascular effects of NSAIDs and antiplatelet agents made up 57,6%, sensitivity – 59,7% and specificity – 56,7%.

The accuracy of the method of prognosticating the development of erosive and ulcerative lesions of the MM of the gastroduodenal zone was 56,2%, sensitivity – 66,1% and specificity – 51,8% in accordance with the provisions set forth in the Guidelines of the American College of Gastroenterology for the prevention of ulcer complications associated with taking NSAIDs.

Conclusions. The conducted study has shown that in assessing the prognostic significance of risk factors for NSAID-gastropathy development based on the international recommendations the accuracy of this pathology detection turned out to be inadequate.

Key words: nonsteroid anti-inflammatory drugs, international documents.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются важной составляющей в лечении артрита и других заболеваний опорно-двигательной системы в связи с их способностью оказывать анальгетический и противовоспалительный эффекты. По этой причине НПВС находят широкое применение в клинической медицине. Пациенты, страдающие ревматоидным артритом (РА), принимают их длительно, а в ряде случаев и пожизненно. Использование этой группы лекарственных средств ассоциировано с риском развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки (СО) верхних отделов желудочно-кишечного тракта и таких жизнеугрожающих осложнений, как кровотечения и перфорации. Прогнозирование возникновения гастропатии, ассоциированной с приёмом НПВС (НПВС-гастропатии), основано на анализе факторов риска, предрасполагающих к её развитию. Факторы риска для гастроинтестинальных осложнений, связанных с приёмом НПВС, были идентифицированы после получения результатов серии когортных исследований и исследований случай-контроль, в ко-

торых сравнивали результаты обследования пациентов, принимающих НПВС и не использующих эти лекарственные средства [1, 2].

Определены наиболее значимые факторы риска возникновения НПВС-гастропатии: наличие в анамнезе неосложненной или осложнённой язвенной болезни, пожилой возраст, влияния вида и длительности приёма НПВС, использование высоких доз НПВС, употребление одновременно двух и более НПВС, совместный приём НПВС с любым их следующих лекарственных средств: антикоагулянтами, антиагрегантами, глюкокортикостероидами (ГКС). Дополнительными факторами риска возникновения НПВС-гастропатии может быть пол, курение, употребление алкоголя, тяжёлое сопутствующее заболевание [3-7].

В рекомендациях по профилактике НПВС-зависимых язвенных поражений выделены группы риска, позволяющие выбрать тактику ведения пациентов, использующих в лечении НПВС [2, 8, 9, 10]. Американской коллегией гастроэнтерологов определены критерии высокого, умеренного и низкого риска поражения гастродуоденальной СО,

индуцированного приёмом НПВС. При высоком риске в анамнезе имеется осложнённая язва либо множественные (>2) факторы риска. Умеренный риск констатируется при наличии 1-2 следующих факторов: возраст >65 лет; использование высокой дозы НПВС; наличие в анамнезе неосложнённой язвы, а также сопутствующее использование аспирина (включая малые дозы), кортикостероидов или антикоагулянтов. Низкий риск предполагает отсутствие перечисленных факторов риска развития НПВС-гастропатии [2].

В соответствии с Рекомендациями 1-ой Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВС и антиагрегантов пациенты стратифицируются в группы с высоким или низким риском развития НПВС-гастропатии. При высоком риске развития НПВС-гастропатии имеется хотя бы один из следующих перечисленных факторов: возраст ≥ 70 лет; наличие в анамнезе гастродуоденальной язвы с клиническими проявлениями, как осложнённой, так и неосложнённой; сопутствующий приём любого из следующих лекарственных средств: антикоагулянты, ГКС, ацетилсалициловая кислота или другие антиагреганты. Отсутствие перечисленных факторов расценивается как низкий риск развития НПВС-гастропатии [9].

В Республике Беларусь отсутствуют исследования по оценке прогностического значения факторов риска НПВС-гастропатии, изложенных в международных согласительных документах, у пациентов с РА, которые в течение длительного времени применяют НПВС.

Цель исследования – оценить возможность прогнозирования риска развития НПВС-гастропатии на основе положений международных согласительных документов у пациентов с РА, длительно принимающих НПВС.

Материал и методы

В исследование было включено 203 пациента с РА (160 женщин и 43 мужчины). Диагноз РА устанавливался в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов для РА (1987 г.) [11]. Возраст обследованных составил 53 (48; 60) года [Me (25; 75)], где Me – медиана, (25; 75)

– 25-й и 75-й процентиля. Длительность заболевания суставов была 7 (3; 10) лет. Пациенты принимали один из следующих НПВС: нимесулид, диклофенак, мелоксикам, индометацин или ацеклофенак в стандартной дозе. Продолжительность приёма НПВС равнялась 5 (3; 10) лет. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) для профилактики НПВС-гастропатии пациенты этой группы не применяли.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась всем участникам исследования, независимо от наличия или отсутствия жалоб диспепсического характера. ЭГДС выполнялась по стандартной методике с осмотром пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Наличие НПВС-гастропатии констатировали при обнаружении эрозивно-язвенных повреждений СО желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

Оценка гастроэнтерологических факторов риска развития НПВС-индуцированных поражений СО гастродуоденальной зоны проводилась на основе положений, изложенных в Рекомендациях 1-ой Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВС и антиагрегантов, а также в Рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов по предупреждению НПВС-связанных язвенных осложнений [2, 9].

При проведении оценки прогностической значимости факторов риска развития НПВС-гастропатии было принято решение объединить пациентов, у которых были критерии высокого или умеренного риска в соответствии с Рекомендациями Американской коллегии гастроэнтерологов по предупреждению НПВС-связанных язвенных осложнений в одну группу (группа риска НПВС-гастропатии). Основанием такого объединения послужило единое основное итоговое правило профилактики НПВС-гастропатии в соответствии с упомянутыми Рекомендациями – приём ИПП. В том случае, если при опросе и анкетировании не было выявлено факторов риска, таких пациентов стратифицировали в группу с отсутствием риска НПВС-гастропатии. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 10.0. Оценка соответствия нормальному распределению осуществлялась при помощи теста Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

При оценке методов выявления риска развития НПВС-гастропатии на основе международных согласительных документов рассчитывались следующие показатели (формула 1, 2, 3):

$$T = [(ИП+ИО)/(ИП+ЛП+ЛО+ИО)] \times 100\% \quad (1)$$

$$Ч = [ИП / (ИП+ЛО)] \times 100\% \quad (2)$$

$$С = [ИО / (ЛП+ИО)] \times 100\%, \quad (3)$$

где Т – точность;

С – специфичность;

Ч – чувствительность;

ИП – истинноположительные результаты;

ИО – истинноотрицательные результаты;

ЛП – ложноположительные результаты;

ЛО – ложноотрицательные результаты.

Результаты и обсуждение

Эрозивно-язвенные повреждения СО гастродуоденальной зоны, индуцированные приёмом НПВС, возникли у 62 пациентов (30,5%) из 203 обследованных, которые не принимали ИПП (рис. 1).

Эрозии желудка были обнаружены при ЭГДС у 43 участников исследования, эрозии двенадцатиперстной кишки – у 6 человек, язва двенадцатиперстной кишки – в 6 случаях, язва желудка – у 2 пациентов, одновременно эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки – у 2, язва и эрозия желудка – 3 обследованных.

На основании Рекомендаций 1-ой Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВС и антиагрегантов в группе пациентов с установленной при ЭГДС НПВС-гастропатией, высокий риск был выявлен у 37 человек (59,7%), а низкий риск – у 25 (40,3%)

участников исследования. У тех обследованных, кто не имел эндоскопических признаков НПВС-гастропатии, высокий риск был определен в 61 случае (43,3%), а низкий – у 80 (56,7%) пациентов. Точность определения развития НПВС-гастропатии составила 57,6%, специфичность – 56,7% и чувствительность – 59,7%.

Основываясь на критериях, изложенных в Рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов по предупреждению связанных с приёмом НПВС язвенных осложнений, из группы пациентов с эрозивно-язвенными повреждениями СО гастродуоденальной зоны, обусловленных применением НПВС, было выделено 4 человека (6,4%) с высоким риском, 37 (59,7%) – с умеренным риском и 21 (33,9%) – с низким риском развития НПВС-гастропатии. В группе обследованных без НПВС-гастропатии высокий риск был установлен у 3 пациентов (2,1%), умеренный – у 65 (46,1%) и низкий – у 73 человек (51,8%). В соответствии с изложенными в разделе «Материалы и методы» условиями, позволяющими упростить оценку полученных результатов, в группе с эрозивно-язвенными повреждениями гастродуоденальной СО, вызванными НПВС, оказался 41 пациент (66,1%) с факторами риска НПВС-гастропатии и 21 человек (33,9%) с их отсутствием. В группе пациентов с интактной СО по данным эндоскопического обследования 68 пациентов (48,2%) имели риск развития гастропатии и у 73 человек (51,8%) его не было. Точность определения развития НПВС-гастропатии составила 56,2%, чувствительность – 66,1% и специфичность – 51,8%.

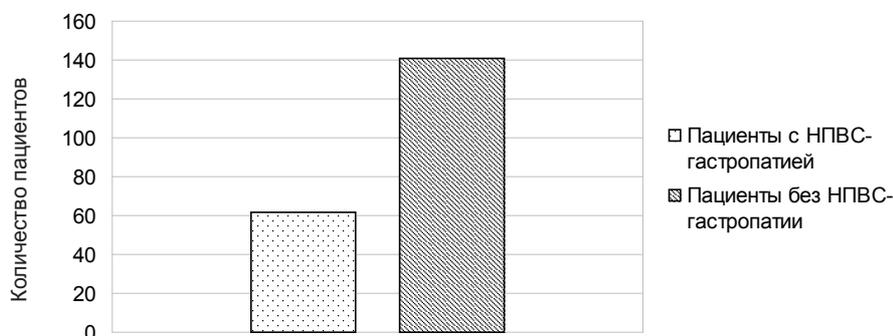


Рисунок 1 – Частота развития НПВС-гастропатии среди пациентов, не использующих ингибиторы протонной помпы.

Проведенное нами исследование показало, что при оценке прогностической значимости факторов риска развития НПВС-гастропатии в случайной выборке на основе международных рекомендаций точность выявления этой патологии оказалась недостаточной.

Тщательное изучение факторов риска, способствующих повреждению СО желудка и двенадцатиперстной кишки при использовании НПВС, позволило международным экспертам разработать стратегию ведения пациентов. Американской коллегией гастроэнтерологов рекомендуется использование ИПП при высоком или умеренном риске НПВС-гастропатии. Кроме того, они считают целесообразным обследование таких пациентов на инфицирование *Helicobacter pylori* и проведение эрадикационной терапии [2].

Аналогичным образом рассматривают необходимость применения ИПП при наличии высокого риска возникновения НПВС-гастропатии эксперты 1-ой Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВС, независимо от того, селективные или неселективные НПВС использует пациент [9].

Адекватная профилактика НПВС-гастропатии имеет положительный эффект по снижению количества случаев возникновения таких её осложнений как кровотечения и перфорации, что отмечено в исследованиях американских, европейских и российских ученых [12, 13, 14]. А.Е. Каратеев [14] полагает, что появление более эффективных методов лечения РА будет способствовать уменьшению числа пациентов, регулярно принимающих НПВС. Тем не менее проблема НПВС-гастропатии не утратила до сих пор свою актуальность, а более частое использование селективных НПВС не всегда предотвращает возникновение эрозивно-язвенных изменений СО желудка. Большой удельный вес этой патологии приходится по-прежнему на пожилых людей.

По нашим данным, эндоскопические признаки повреждения СО, связанные с приемом НПВС, выявлялись у 11 (18,3%) из 60 пациентов РА, несмотря на то, что они указывали на то, что применяли ИПП в целях профилактики НПВС-гастропатии. Эта ситуация потребовала проведения исследования по оценке приверженности приёму ИПП па-

циентов с РА, систематически использующих НПВС [15]. Полученные нами результаты позволили предположить, что низкая приверженность приёму ИПП может быть еще одним фактором риска НПВС-гастропатии среди пациентов, которым было рекомендовано использование антисекреторных лекарственных средств.

Таким образом, для более надежного прогнозирования риска развития НПВС-гастропатии необходимо осуществлять поиск новых факторов риска и методов их оценки.

Заключение

1. Точность оценки риска развития НПВС-гастропатии у пациентов с РА, длительно принимающих НПВС на основе Рекомендаций 1-ой Международной рабочей группы по изучению желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов НПВС и антиагрегантов, составила 57,6%, чувствительность – 59,7% и специфичность – 56,7%.

2. При выполнении оценки гастроэнтерологических факторов риска развития эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны, индуцированных приёмом НПВС, с использованием положений, изложенных в Рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов по предупреждению язвенных осложнений, ассоциированных с приёмом НПВС, точность метода равнялась 56,2%, чувствительность – 66,1% и специфичность – 51,8%.

Литература

1. Каратеев, А. Е. НПВП-ассоциированная патология верхних отделов ЖКТ: современные аспекты проблемы [Электронный ресурс] / А. Е. Каратеев // Medi.ru. Подробно о лекарствах [сайт]. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/g421512.htm>. – Дата доступа: 22.07.2015.
2. Lanza, F. L. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications / F. L. Lanza, F. K. Chan, E. M. Quigley // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009 Mar. – Vol. 104, N 3. – P. 728–738.
3. Laine, L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient / L. Laine // *Gastroenterology.* – 2001 Feb. – Vol. 120, N 3. – P. 594–606.
4. Lanza, F. L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology / F. L. Lanza //

- Am. J. Gastroenterol. – 1998 Nov. – Vol. 93, N 11. – P. 2037–2046.
5. Gabriel, S. E. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis / S. E. Gabriel, L. Jaakkimainen, C. Bombardier // Ann. Intern. Med. – 1991 Nov. – Vol. 115, N 10. – P. 787–796.
 6. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data / S. C. Lewis [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2002 Sep. – Vol. 54, N 3. – P. 320–326.
 7. Hernández-Díaz, S. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding / perforation: an overview of epidemiological studies published in the 1990s / S. Hernández-Díaz, L. A. Rodríguez // Arch. Intern. Med. – 2000 Jul. – Vol. 160, N 14. – P. 2093–2099.
 8. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / D. L. Bhatt [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, N 18. – P. 1894–1909.
 9. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antiplatelet Agents / F. K. Chan [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008 Nov. – Vol. 103, N 11. – P. 2908–2918.
 10. Chan, F. K. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment / F. K. Chan, D. Y. Graham // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004 May. – Vol. 19, N 10. – P. 1051–1061.
 11. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett [et al.] // Arthritis. Rheum. – 1988 Mar. – Vol. 31, N 3. – P. 315–324.
 12. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis / J. F. Fries [et al.] // Arthritis. Rheum. – 2004 Aug. – Vol. 50, N 8. – P. 2433–2440.
 13. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice / A. Lanas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009 Jul. – Vol. 104, N 7. – P. 1633–1641.
 14. Каратеев, А. Е. НПВП-гастропатия: динамика за 12 лет / А. Е. Каратеев // Науч.-практич. ревматология. – 2011. – № 3. – С. 20–24.
 15. Пиманов, С. И. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приёме нестероидных противовоспалительных средств / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева // Терапевт. архив. – 2015. – № 4. – С. 58–61.

Поступила 21.09.2015 г.
Принята в печать 08.10.2015 г.

References

1. Karateev AE. NPVP-assotsirovannaia patologiiia verkhnikh otdelov ZhKT: sovremennye aspekty problemy [NPVP-assotsirovannaya pathology of the top departments of a gastrointestinal tract: modern aspects of a problem] [Elektronnyi resurs]. Medi.ru. Podrobno o lekarstvakh [sait]. Rezhim dostupa: <http://medi.ru/doc/g421512.htm>. Data dostupa: 22.07.2015.
2. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(3):728-38.
3. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology. 2001 Feb;120(3):594-606.
4. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 1998 Nov;93(11):2037-46.
5. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. Ann Intern Med. 1991 Nov;115(10):787-96.
6. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. Br J Clin Pharmacol. 2002 Sep;54(3):320-6.
7. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding / perforation: an overview of epidemiological studies published in the 1990s. Arch Intern Med. 2000 Jul;160(14):2093-9.
8. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation. 2008 Oct;118(18):1894-909.
9. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. Am J Gastroenterol. 2008 Nov;103(11):2908-18.

10. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications-review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 May;19(10):1051-61.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.
12. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2433-40.
13. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jul;104(7):1633-41.
14. Karateev AE. NPVP-gastropatiia: dinamika za 12 let [NPVP-gastropathy: dynamics in 12 years]. *Nauch.-praktich. revmatologija.* 2011;(3):20-4.
15. Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Sobliudenie skhemy terapii ingibitorami protonnogo nasosa pri postoiannom prieme nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv [Keeping of the scheme of therapy by inhibitors of the proton pump at continuous reception of nonsteroid resolvents]. *Terapevt. arkhiv.* 2015;(4):58-61.

Received 21.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Дикарева Е.А. – аспирант кафедры терапии № 2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Макаренко Е.В. – д.м.н, профессор кафедры терапии №2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапии №2 ФПК и ПК. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Дикарева Елена Александровна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРУЕМОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е.А. ДИКЕРЕВА, Е.В. МАКАРЕНКО, С.И. ПИМАНОВ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 46-56.

THE PROGNOSIS OF THE DEVELOPMENT OF GASTROPATHY INDUCED BY NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E.A. DIKAREVA, E.V. MAKARENKO, S.I. PIMANOV

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):46-56.

Резюме.

Цель исследования – провести оценку риска развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны, индуцированных приёмом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), на основе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Оценка прогнозирования риска развития гастропатии, индуцированной приёмом НПВС (НПВС-гастропатии), с применением методов дискриминантного анализа и множественной логистической регрессии проведена у 360 пациентов (298 женщин и 62 мужчин) с РА с использованием следующих клинических характеристик: возраст, наличие в анамнезе осложнённой или неосложнённой гастродуоденальной язвы, приём глюкокортикостероидов, антиагрегантов, длительность заболевания РА, пол, наличие сопутствующих заболеваний, применение ингибиторов протонной помпы, продолжительность употребления НПВС, одновременный приём сразу двух лекарственных средств из группы НПВС, курение, употребление алкоголя в дозах больше безопасных, а также присутствие симптомов диспепсии. Оценка риска возникновения НПВС-гастропатии, на основе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка (атрофия, воспаление, активность СО, количество лимфоидных фолликулов и степень обсемененности микроорганизмом *Helicobacter pylori* в фундальном и антральном отделах желудка), выполнена у 179 пациентов (145 женщин и 34 мужчины) с РА.

Результаты. Применяя методы дискриминантного и логистического регрессионного анализов, проводили оценку риска развития НПВС-гастропатии, на основе только клинических характеристик, а также используя одновременно клинические характеристики и морфологические показатели СО желудка.

Заключение. Наиболее высокие диагностические возможности в оценке риска развития НПВС-гастропатии продемонстрировали методы дискриминантного и логистического регрессионного анализа с использованием клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, факторы риска.

Abstract.

Objectives. To make an evaluation of the risk of the development of erosive and ulcerative lesions of the mucous membrane (MM) of the gastroduodenal zone induced by the intake of nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the basis of clinical and morphological parameters of the gastric mucosa in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The evaluation of predicting the risk of gastropathy development induced by the intake

of NSAIDs (NSAID-gastropathy) with the application of discriminant analysis and multiple logistic regression was made in 360 patients (298 women and 62 men) with RA using the following clinical characteristics: age, the presence of complicated or uncomplicated gastroduodenal ulcer in their anamnesis, the intake of glucocorticoids, antiplatelet agents, duration of RA disease, gender, the presence of co-morbidities, the use of proton pump inhibitors, the duration of NSAIDs administration, simultaneous intake of two drugs from the group of NSAIDs, smoking, drinking alcohol in doses greater than the safe ones as well as the presence of dyspepsia symptoms.

The assessment of the risk of NSAID-gastropathy development, based on clinical features and morphological parameters of MM of the stomach (atrophy, inflammation, the activity of MM, the amount of lymphoid follicles and the degree of the microorganism *Helicobacter pylori* contamination in the fundal and antral parts of the stomach) was made in 179 patients (145 women and 34 men) with RA.

Results. The assessment of the risk of NSAID-gastropathy development, based only on clinical characteristics, as well as using both clinical features and morphological parameters of the gastric MM was made using the methods of discriminant and logistic regression analyses.

Conclusions. The methods of discriminant and logistic regression analyses with the use of both clinical features and morphological parameters of the gastric MM have demonstrated the highest diagnostic possibilities in assessing the risk of NSAID-gastropathy development.

Key words: nonsteroid anti-inflammatory drugs, risk factors.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств во всём мире. Однако их использование связано с появлением ряда побочных эффектов [1]. Одним из наиболее часто встречающихся негативных проявлений, связанных с употреблением этой группы лекарственных средств, является гастропатия, индуцированная приёмом НПВС (НПВС-гастропатия), которая характеризуется возникновением эрозий и язв слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки [2]. Несмотря на большое количество работ, посвящённых проблеме диагностики и профилактики НПВС-гастропатии, частота формирования эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны и опасных для жизни осложнений остается высокой [3-5].

Предотвращение развития НПВС-гастропатии основано на своевременном её прогнозировании. Важной задачей в диагностике и профилактике НПВС-гастропатии является определение индивидуального прогноза её развития. Установлено влияние следующих факторов на риск возникновения эрозий и язв, связанных с приемом НПВС: наличие в анамнезе осложнённой и неосложнённой язвенной болезни; пожилой возраст; использование высокой дозы НПВС; одновременное употребление двух или более лекарственных средств из группы НПВС; совместный приём НПВС с антиагрегантами, глюкокортикостероидами (ГКС) или антикоагулянтами. Существующие

международные согласительные документы рекомендуют стратифицировать пациентов, принимающих НПВС, в группы риска в соответствии с имеющимися у них факторами риска, что позволяет определить тактику лечения и профилактики НПВС-гастропатии [6-9].

В то же время в Республике Беларусь отсутствуют исследования по оценке значимости факторов риска, которые были определены международными рекомендациями у пациентов с ревматоидным артритом (РА), длительно принимающих НПВС.

В проведенном нами ранее исследовании установлены отличия морфологических показателей СО желудка у пациентов с РА, имеющих НПВС-гастропатию и без таковой [11, 12]. Полученные данные позволили предположить, что морфологические характеристики СО желудка также могут иметь прогностическое значение в развитии гастродуоденальных эрозивно-язвенных изменений при длительном приеме НПВС.

Доказательный отбор факторов риска формирования НПВС-гастропатии представляет собой отдельную сложную задачу. Для прогнозирования вероятности развития события по имеющимся независимым признакам и построения математической модели используются методы дискриминантного и логистического регрессионного анализов [13]. Эти методы широко используются в различных областях медицины для оценки риска развития предполагаемого события [14-22]. В то же время отсутствует сравнительный анализ различных математических моделей прогно-

зирования формирования НПВС-гастропатии с учетом приводящих к ней различных стандартных и модифицированных (расширенных) факторов риска.

Цель исследования – провести оценку риска развития эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны, индуцированных приёмом НПВС, на основе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка у пациентов с РА.

Материал и методы

В исследование по прогнозированию риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик было включено 360 пациентов (298 женщин и 62 мужчины) с РА, которые в течение длительного времени принимали НПВС. Диагноз РА устанавливался в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов для РА (1987 г.) [23]. Возраст обследованных составил 54 (48; 61) года (здесь и далее данные представлены в виде: Ме (25; 75), где Ме – медиана, (25; 75) – 25-й и 75-й процентиля). Продолжительность заболевания суставов была 7 (3; 13) лет, а длительность приёма НПВС равнялась 6 (3; 10) лет. Пациенты принимали один из следующих НПВС: нимесулид, диклофенак, мелоксикам, индометацин, ибупрофен или ацеклофенак в стандартной дозе.

В качестве факторов, которые способны оказать влияние на развитие НПВС-гастропатии, были выбраны следующие клинические данные: возраст, наличие в анамнезе осложнённой или неосложнённой гастродуоденальной язвы, приём ГКС, использование антиагрегантов, длительность заболевания РА, пол, наличие сопутствующих заболеваний, применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), продолжительность употребления НПВС, одновременный приём сразу двух лекарственных средств из группы НПВС, курение, употребление алкоголя в дозах больше безопасных, а также присутствие симптомов диспепсии.

Группирующим признаком явилось наличие или отсутствие НПВС-гастропатии по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). НПВС-гастропатию диагностировали при обнаружении эрозивно-язвенных повреждений СО желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

Оценка возможности прогнозирования возникновения НПВС-гастропатии, основанная на анализе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка, выполнена у 179 пациентов (145 женщин и 34 мужчины) с РА в возрасте 54 (48; 60) года с длительностью приёма НПВС равной 5 (3; 10) годам. Продолжительность заболевания суставов была равна 6 (3; 12) годам.

Для морфологического исследования во время проведения ЭГДС получали по два биоптата из антрального и фундального отделов желудка. Описание гистологических препаратов осуществлялось в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской системы [24]. Последующий анализ базировался на среднем значении таких морфологических показателей как атрофия, воспаление (моноклеарная инфильтрация), активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация) СО, количество лимфоидных фолликулов и степень обсемененности микроорганизмом *Helicobacter pylori* в фундальном и антральном отделах СО желудка.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 23. Оценка соответствия нормальному распределению осуществлялась при помощи теста Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для математического моделирования риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических данных и морфологических показателей СО желудка использовался дискриминантный и логистический регрессионный анализы. Пошаговый дискриминантный анализ выполнялся при F-включении в модель равном 0,05 и при F-исключении равняющимся 0,1. Используя генератор случайных чисел, перед проведением дискриминантного и логистического регрессионного анализов, выделяли 50 субъектов из анализируемой группы, которые представляли собой экзаменационную выборку (по 25 человек с наличием или отсутствием НПВС-гастропатии). Оставшиеся пациенты составляли обучающую выборку.

Принадлежность каждого участника исследования к группе с НПВС-гастропатией или без таковой определялась на основе расчёта линейной дискриминантной функции по формуле 1:

$$Y=C+A_1 \times X_1 + A_2 \times X_2 + \dots + A_n \times X_n, \quad (1)$$

где С – константа;

А – коэффициент, рассчитанный в ходе проведения дискриминантного анализа;

X – наиболее информативный из анализируемых признаков.

Вероятность развития НПВС-гастропатии с использованием множественного регрессионного анализа рассчитывалась по формулам 2 и 3:

$$Y = \frac{f}{1+f}, \quad (2)$$

$$f = \exp(b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n), \quad (3)$$

где b_0 – константа;

b_1, b_2, b_n – регрессионные коэффициенты параметров;

X_1, X_2, X_n – значения параметров.

Критерием вероятности развития НПВС-гастропатии при проведении логистического регрессионного анализа являлось пороговое значение $Y \geq 0,5$, которое было рассчитано с использованием логистической функции.

При оценке методов выявления риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических данных и морфологических показателей СО желудка вычислялись следующие показатели (формула 4, 5, 6):

$$T = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ЛО} + \text{ИО}} \times 100\% \quad (4)$$

$$Ч = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\% \quad (5)$$

$$С = \frac{\text{ИО}}{\text{ЛП} + \text{ИО}} \times 100\%, \quad (6)$$

где Т – точность;

С – специфичность;

Ч – чувствительность;

ИП – истинноположительные результаты;

ИО – истинноотрицательные результаты;

ЛП – ложноположительные результаты;

ЛО – ложноотрицательные результаты.

Результаты и обсуждение

Прогнозирование риска возникновения НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик с использованием дискриминантного анализа

Пошаговым дискриминантным анализом были выделены следующие наиболее значимые клинические характеристики, которые способны оказать влияние на вероятность развития НПВС-гастропатии: одновременный приём двух НПВС, наличие язвенного анамнеза, курение, пол (табл. 1).

Для определения принадлежности пациента к группе с наличием или отсутствием НПВС-гастропатии были рассчитаны коэффициенты регрессии для линейной дискриминантной функции (формула 7):

$$Y = -0,417 + 6,260 \times X_1 + 1,117 \times X_2 + 2,106 \times X_3 - 1,335 \times X_4, \quad (7)$$

где X_1 – одновременный приём двух НПВС;

X_2 – наличие язвенного анамнеза;

X_3 – курение;

X_4 – пол.

Модель линейной дискриминантной функции для прогнозирования риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических данных имела высокую статистическую значимость ($p < 0,001$).

В обучающей выборке в группе из 238 пациентов без НПВС-гастропатии по данным ЭГДС корректное прогнозирование наблюдалось в 171 случае (71,8%). Правильная диагностика НПВС-гастропатии была выполнена у 39 (54,2%) из 72 человек. При этом точность диагностики составила 67,7%, чувствительность – 54,2% и специфичность – 71,8%.

Таблица 1 – Переменные, включённые в модель дискриминантного анализа, основанного на клинических характеристиках

Переменные	λ -Уилкса	F	p
Одновременный приём двух НПВС*	0,946	17,647	< 0,001
Наличие язвенного анамнеза*	0,916	14,056	< 0,001
Курение*	0,905	10,750	< 0,001
Пол**	0,890	9,392	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость; λ -Уилкса – отношение меры внутригрупповой изменчивости к мере общей изменчивости; F – статистическая значимость при дискриминации между совокупностями; * – дихотомические переменные: 0 – нет, 1 – да; ** – дихотомическая переменная пола: 0 – женский пол, 1 – мужской пол.

Проверка работоспособности модели проводилась на экзаменационной выборке. Из 25 пациентов экзаменационной выборки с НПВС-гастропатией корректное прогнозирование было у 12 человек (48,0%). В экзаменационной выборке без эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны, индуцированных приёмом НПВС, правильный прогноз был выполнен у двадцати пациентов (80,0%). Диагностическая точность модели дискриминантного анализа, основанного только на клинических данных, составила 64,0%, чувствительность – 48,0% и специфичность – 80,0%.

Прогнозирование риска возникновения НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик с использованием логистического регрессионного анализа

Выбранные путем дискриминантного анализа наиболее значимые прогностические факторы развития НПВС-гастропатии (одновременный приём двух НПВС, наличие язвенного анамнеза, курение и пол) были включены в логистический регрессионный анализ. В ходе выполнения стандартной процедуры логистического регрессионного анализа установлено, что статистическая значимость независимой переменной, характеризующей одновременный приём двух НПВС, равна 0,999. По этой причине она была исключена из модели логистической регрессии. Результаты проведенного анализа с использованием трёх оставшихся независимых переменных, представленных в таблице 2.

Полученные коэффициенты были включены в формулу 2. В итоге формула логистической регрессии приобрела следующий вид (формула 8):

$$Y = \exp(-1,462 + 1,601 \times X_1 - 1,221 \times X_2 + 0,792 \times X_3) / (1 + \exp(-1,462 + 1,601 \times X_1 - 1,221 \times X_2 + 0,792 \times X_3)), \quad (8)$$

где X_1 – курение;

X_2 – пол;

X_3 – наличие язвенного анамнеза.

Параметры логистической модели: $\chi^2=15,439$, $p=0,001$.

При использовании логистического регрессионного анализа, в обучающей выборке из 238 обследованных без НПВС-гастропатии правильно были оценены 236 пациентов (99,2%). В группе с НПВС-гастропатией корректное определение этой патологии было выполнено только в 3 (4,2%) из 72 случаев. Диагностическая точность логистической модели в обучающей выборке равнялась 77,1%, чувствительность – 4,2% и специфичность – 99,2%.

При проверке работоспособности данной модели на экзаменационной выборке установлено, что в группе пациентов без НПВС-гастропатии правильный диагноз был установлен у всех 25 обследованных (100,0%). В то же время выявление НПВС-гастропатии было только в 1 случае (4,0%). Диагностическая точность модели в экзаменационной выборке составила 52,0%, чувствительность – 4,0% и специфичность – 100,0%.

Таким образом, модель логистического регрессионного анализа, основанная на клинических показателях, имеет низкую чувствительность и не позволяет достаточно надежно прогнозировать вероятность развития НПВС-гастропатии.

Прогнозирование риска возникновения НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик и морфологических показателей

Таблица 2 – Коэффициенты логистической регрессии и их значимость для оценки развития НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик

Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	χ^2 Вальда	p
Курение*	1,601	0,635	6,347	0,012
Пол**	-1,221	0,629	3,770	0,042
Наличие язвенного анамнеза*	0,792	0,292	7,369	0,007
B_0	-1,462	0,179	66,806	$\leq 0,001$

Примечание: B_0 – константа; B – регрессионный коэффициент; p – статистическая значимость; χ^2 Вальда – вклад отдельных предикторов; * – дихотомические переменные: 0 – нет, 1 – да; ** – дихотомическая переменная пола: 0 – женский пол, 1 – мужской пол.

слизистой оболочки желудка с использованием дискриминантного анализа

Пошаговым дискриминантным анализом были выделены наиболее значимые из клинических и морфологических показателей, которые могут определять вероятность развития НПВС-гастропатии: одновременный приём двух НПВС, длительность приёма НПВС, возраст пациентов и атрофия СО фундального отдела желудка (табл. 3).

Для разделения пациентов на группы с НПВС-гастропатией и без таковой были вычислены коэффициенты регрессии в линейной дискриминантной функции (формула 9):

$$Y = -0,045 + 0,987 \times X_1 - 2,731 \times X_2 - 0,34 \times X_3 + 0,229 \times X_4, \quad (9)$$

где X_1 – атрофия СО фундального отдела желудка;

X_2 – одновременный приём двух НПВС;

X_3 – возраст;

X_4 – длительность использования НПВС.

Модель линейной дискриминантной функции для прогнозирования риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка имела высокую статистическую значимость ($p < 0,001$).

В обучающей выборке в группе из 85 пациентов без НПВС-гастропатии корректное прогнозирование наблюдалось в 65 случаях (76,5%). В группе обследованных с НПВС-гастропатией, включавшей 44 участника исследования, правильный прогноз был сделан у 35 пациентов (79,5%). Диагностическая точность составила 77,5%, чувствительность – 79,5% и специфичность – 76,5%.

При проверке работоспособности модели на экзаменационной выборке, корректное прогнозирование было выполнено у 20 (80,0%) из

25 пациентов с НПВС-гастропатией и 19 человек (76,0%) без эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны. Диагностическая точность модели дискриминантного анализа, основанного на клинических данных и морфологических показателях СО желудка, на экзаменационной выборке составила 78,0%, чувствительность – 80,0% и специфичность – 76,0%.

Прогнозирование риска возникновения НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик и морфологических показателей слизистой оболочки желудка, с использованием логистического регрессионного анализа

В логистический регрессионный анализ были включены клинические характеристики и морфологические показатели, выбранные путем дискриминантного анализа (одновременный приём двух НПВС, длительность использования НПВС, возраст и атрофия СО фундального отдела желудка). В связи с тем, что статистическая значимость независимой переменной, характеризующей одновременный приём двух НПВС составила 0,999, а независимой переменной, определяющей длительность использования НПВС – 0,062, эти переменные были исключены. Дальнейшая процедура логистического регрессионного анализа осуществлялась с использованием двух независимых переменных, представленных в таблице 4.

Полученные коэффициенты были включены в формулу 2. В итоге формула логистической регрессии приобрела следующий вид (формула 10):

$$Y = \exp(-2,453 - 1,390 \times X_1 + 0,053 \times X_2) / (1 + \exp(-2,453 - 1,390 \times X_1 + 0,053 \times X_2)), \quad (10)$$

где X_1 – атрофия СО фундального отдела;

X_2 – возраст;

Таблица 3 – Переменные, включённые в модель дискриминантного анализа, основанного на клинических характеристиках и морфологических показателях слизистой оболочки желудка

Переменные	λ -Уилкса	F	p
Атрофия слизистой оболочки фундального отдела желудка	0,799	31,258	< 0,001
Одновременный приём двух НПВС*	0,715	24,518	< 0,001
Длительность использования НПВС	0,687	18,493	< 0,001
Возраст	0,665	15,252	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость; λ -Уилкса – отношение меры внутригрупповой изменчивости к мере общей изменчивости; F - статистическая значимость при дискриминации между совокупностями; * – дихотомическая переменная: 0 – нет, 1 – да.

Таблица 4 – Коэффициенты логистической регрессии и их значимость для оценки развития НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик и морфологических показателей слизистой оболочки желудка

Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	χ^2 Вальда	p
Атрофия слизистой оболочки фундального отдела	-1,390	0,305	20,750	< 0,0001
Возраст	0,053	0,023	5,486	0,019
B_0	-2,453	1,247	3,871	0,049

Примечание: B_0 – константа, B – регрессионный коэффициент, p – статистическая значимость; χ^2 Вальда – относительный вклад отдельных предикторов.

Параметры логистической модели: $\chi^2=34,504$, $p<0,001$.

Используя логистический регрессионный анализ, в обучающей выборке из 85 обследованных без НПВС-гастропатии правильно были определены диагнозы 69 пациентов (81,2%), а корректное прогнозирование НПВС-гастропатии было выполнено в 24 (54,5%) из 44 случаев. Диагностическая точность логистической модели в обучающей выборке равнялась 72,1%, чувствительность – 54,5% и специфичность – 81,2%.

В ходе проверки работоспособности полученной модели на экзаменационной группе правильный прогноз был сделан у 20 (80,0%) из 25 обследованных без НПВС-гастропатии и у 16 (64,0%) из 25 пациентов с НПВС-гастропатией. Диагностическая точность логистической модели, основанной на клинических характеристиках и морфологических показателях СО желудка, в экзаменационной выборке составила 72,0%, чувствительность – 64,0% и специфичность – 80,0%.

Методы логистической регрессии и дискриминантного анализа применяются в клинической практике в различных странах мира для создания математических моделей прогнозирования различных состояний, в том числе у пациентов с патологией суставов, использующих различные НПВС.

В фундаментальном многоцентровом проспективном исследовании, выполненном J.F. Fries и др., оценивались факторы риска серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, приводящих к госпитализации или смерти пациентов, принимающих НПВС. В исследование было включено 2747 пациентов с РА и 1091 – с остеоартрозом. Выполненный пошаговый логистический регрес-

сионный анализ позволил выделить наиболее значимые факторы риска: возраст, использование преднизолона, наличие предыдущих гастроинтестинальных побочных эффектов, связанных с приемом НПВС, степень инвалидности и доза НПВС. На основе перечисленных факторов была предложена шкала для расчета риска госпитализации в связи с возникновением осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта или смерти в течение ближайших 12 месяцев. Авторы исследования полагают, что знание факторов риска НПВС-гастропатии позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском и своевременно назначать необходимое лечение [15].

A. Lanas и др. оценивали риск возникновения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, индуцированных использованием селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, традиционных НПВС, аспирина или их комбинации. Анализ факторов риска был выполнен в исследовании с дизайном случай-контроль с участием 2777 пациентов с гастроинтестинальными кровотечениями и 5532 человек контрольной группы. В модель логистического регрессионного анализа были включены следующие переменные: возраст, пол, время года, язва в анамнезе, прием нитратов, антикоагулянтов, оральных антиагрегантов, антисекреторных лекарственных средства, НПВС, коксибов и аспирина. Проведенный анализ позволил установить, что использование селективных НПВС представляет меньший риск для развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в сравнении с неселективными НПВС. Однако, сочетание селективных НПВС с низкими дозами аспирина нивелирует эти различия. Кроме того, в исследовании установлено, что

наличие желудочной язвы в анамнезе было главным независимым фактором риска гастродуоденальных кровотечений у пациентов, использующих НПВС [18].

В рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном F.E. Silverstein и др. использовали логистический регрессионный анализ для выявления факторов риска развития серьезных желудочно-кишечных осложнений у пациентов с РА и установили, что наиболее значимыми показателями были возраст, осложненная или неосложненная язвенная болезнь в анамнезе и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [21].

Таким образом, применение логистического регрессионного анализа позволяет выбирать из большого числа клинических признаков наиболее значимые факторы риска, прогнозирующие неблагоприятные желудочно-кишечные осложнения, связанные с приемом НПВС. Результаты нашего исследования по прогнозированию развития НПВС-гастропатии согласуются с теми данными, которые получены исследователями в других странах. В то же время, включенные нами в регрессионный анализ морфологические показатели СО желудка, позволили усовершенствовать прогнозирование развития гастропатии у пациентов с РА, длительно использующих НПВС.

Модели дискриминантного и логистического регрессионного анализа основанные на клинических данных и морфологических показателях СО желудка позволяют точнее предсказывать риск развития НПВС-гастропатии, чем аналогичные модели, построенные только на клинических характеристиках.

Проведенное нами исследование показало, что лучший результат по оценке риска развития НПВС-гастропатии был получен при анализе одновременно клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка.

Заключение

1. При использовании в качестве независимых переменных клинических характеристик (одновременный приём двух НПВС, наличие язвенного анамнеза, курение и пол) диагностическая точность модели дискриминантного анализа составила 64,0%, чувствительность – 48,0% и специфичность – 80,0%.

2. Модель логистического регрессионного анализа, включающая в качестве независимых переменных только клинические характеристики, имела низкую чувствительность (4,0%) и не позволяла достаточно надежно выявлять пациентов с НПВС-гастропатией и без таковой.

3. Метод оценки риска развития НПВС-гастропатии, основанный на дискриминантном анализе с использованием клинических характеристик (применение одновременно двух НПВС, длительность их приёма, возраст) и морфологического показателя СО желудка (атрофия фундального отдела), имел диагностическую точность 78,0%, чувствительность – 80,0% и специфичность – 76,0%.

4. Диагностическая точность модели логистической регрессии, базирующейся на клинических характеристиках и морфологических показателях, составила 72,0%, чувствительность – 64,0%, специфичность – 80,0%.

5. Наиболее высокие диагностические возможности в оценке риска развития НПВС-гастропатии продемонстрировали методы дискриминантного и логистического регрессионного анализа с использованием клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка.

Литература

1. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine / W. Marlicz [et al.] // Mayo. Clin. Proc. – 2014 Dec. – Vol. 89, N 12. – P. 1699–1709.
2. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А. Е. Каратеев [и др.] // Современ. ревматология. – 2015. – № 1. – С. 4–23.
3. Roth, S. H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy / S. H. Roth // Drugs. – 2012 May. – Vol. 72, N 7. – P. 873–879.
4. The rise and decline of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis / J. F. Fries [et al.] // Arthritis. Rheum. – 2004 Aug. – Vol. 50, N 8. – P. 2433–2440.
5. Факторы риска, влияющие на развитие гастродуоденальных кровотечений / Ю. А. Оробей [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2010. – № 12. – С. 31–36.
6. Chan, F. K. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications-

- review and recommendations based on risk assessment / F. K. Chan, D. Y. Graham // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004 May. – Vol. 19, N 10. – P. 1051–1061.
7. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / D. L. Bhatt [et al.] // *Circulation.* – 2008 Oct. – Vol. 118, N 18. – P. 1894–1909.
 8. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antiplatelet Agents / F. K. Chan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008 Nov. – Vol. 103, N 11. – P. 2908–2918.
 9. Lanza, F. L. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications / F. L. Lanza, F. K. Chan, E. M. Quigley // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009 Mar. – Vol. 104, N 3. – P. 728–738.
 10. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks / A. Rostom [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009 Mar. – Vol. 29, N 5. – P. 481–496.
 11. Дикарева, Е. А. Влияние морфологических показателей слизистой оболочки желудка на развитие гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева, А. В. Кухарев // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск, 23-24 апр. 2015 г. – Витебск, 2015. – С. 449–452.*
 12. Дикарева, Е. А. Морфологические факторы риска развития гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств на фоне приёма ингибиторов протонной помпы / Е. А. Дикарева // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск, 23-24 апр. 2015 г. – Витебск, 2015. – С. 452–455.*
 13. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – Москва : Медиасфера, 2006. – 312 с.
 14. Шевченко, Ю. Л. Прогнозирование в кардиохирургии / Ю. Л. Шевченко, Н. Н. Шихверзиев, А. В. Оточкин. – Санкт-Петербург : Питер Пабблишинг, 1998. – 208 с.
 15. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models / J. F. Fries [et al.] // *Am. J. Med.* – 1991 Sep. – Vol. 91, N 3. – P. 213–222.
 16. Fries, J. F. Assessing and understanding patient risk / J. F. Fries // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* – 1992. – Vol. 92. – P. 21–24.
 17. Hippisley-Cox, J. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, R. Logan // *BMJ.* – 2005 Dec. – Vol. 331, N 7528. – P. 1310–1316.
 18. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations / A. Lanas [et al.] // *Gut.* – 2006 Dec. – Vol. 55, N 12. – P. 1731–1738.
 19. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding / A. Lanas [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000 Sep. – Vol. 343, N 12. – P. 834–839.
 20. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. M. Piper [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1991 May. – Vol. 114, N 9. – P. 735–740.
 21. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. E. Silverstein [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1995 Aug. – Vol. 123, N 4. – P. 214–219.
 22. Interactions between Helicobacter pylori and other risk factors for peptic ulcer bleeding / W. A. Stack [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002 Mar. – Vol. 16, N 3. – P. 497–506.
 23. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 1988 Mar. – Vol. 31, N 3. – P. 315–324.
 24. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M. F. Dixon [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 1161–1181.

Поступила 21.09.2015 г.

Принята в печать 08.10.2015 г.

References

1. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc.* 2014 Dec;89(12):1699-709.
2. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI, Karpov YuA, Evseev MA, Kukushkin ML, Danilov AB, Vorobyova OV, Amelin AV, Novikova DS, Drapkina OM, Kopenkin SS, Abuzarova GR.

- Klinicheskie rekomendatsii «Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike» [Clinical references "Rational application of nonsteroid antiinflammatory preparations (NPVP) in clinical practice"]. *Sovrem. revmatologiya*. 2015;(1):4–23.
3. Roth SH. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*. 2012 May;72(7):873-9.
 4. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2433-40.
 5. Orobei YuA, Lazebnik LB, Nikolaeva EI, Selivanova GB. Faktory riska, vliiaushchie na razvitie gastroduodenal'nykh krvotochenii [The risk factors influencing development of gastroduodenal bleedings]. *Eksp. i klin. gastroenterologiya*. 2010;(12):31–6.
 6. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 May;19(10):1051-61.
 7. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008 Oct;118(18):1894-909.
 8. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2908-18.
 9. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):728-38.
 10. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar;29(5):481-96.
 11. Dikareva EA, Kukharev AV. Vliianie morfologicheskikh pokazatelei slizistoi obolochki zheludka na razvitie gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv [Influence of morphological indicators of a mucosa of a stomach on development of the gastropathy induced by reception of nonsteroid resolvents]. V: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 67-i itogovoi nauch.-prakt. konf. studentov i molodykh uchenykh, Vitebsk, 23-24 apr. 2015 g. Vitebsk, RB; 2015. P. 449–52.
 12. Dikareva EA. Morfologicheskie faktory riska razvitiia gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv na fone priema inhibitorov protonnoi pompy [Morphological risk factors of development of the gastropathy induced by reception of nonsteroid resolvents against reception of inhibitors of a proton pump]. V: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 67-i itogovoi nauch.-prakt. konf. studentov i molodykh uchenykh, Vitebsk, 23-24 apr. 2015 g. Vitebsk, RB; 2015. P. 452–5.
 13. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of a package of the applied STATISTICA programs]. 3-e izd. Moscow, RF: Mediasfera; 2006. 312 p.
 14. Shevchenko YuL, Shikhverziev NN, Otochkin AV. Prognozirovanie v kardiokirurgii [Forecasting in a heart surgery]. Saint-Petersburg, RF: Piter Publishing; 1998. 208 p.
 15. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med*. 1991 Sep;91(3):213-22.
 16. Fries JF. Assessing and understanding patient risk. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1992;92:21-4.
 17. Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*. 2005 Dec;331(7528):1310-6.
 18. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1731-8.
 19. Lanás AI, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, Sanz M, Montoro M, Sáinz R. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000 Sep;343(12):834-9.
 20. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*. 1991 May;114(9):735-40.
 21. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995 Aug;123(4):241-9.
 22. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, Logan RF, Hawkey CJ. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Mar;16(3):497-506.
 23. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification

- of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.
24. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996 Oct;20(10):1161-81.

Received 21.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Дикарева Е.А. – аспирант кафедры терапии № 2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Макаренко Е.В. – д.м.н, профессор кафедры терапии №2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапии №2 ФПК и ПК. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Дикарева Елена Александровна.

© КАТИНА Е.Л., КОНОРЕВ М.Р., 2015

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОВТОРНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПОЛИПОВ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДСКОПИЧЕСКОЙ ПОЛИПЭКТОМИИ

Е.Л. КАТИНА, М.Р. КОНОРЕВ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 57-64.

PROGNOSTIC FACTORS OF THE GASTRIC POLYPS RECURRENCE AFTER PERFORMED ENDOSCOPIC POLYPECTOMY

E.L. KATINA, M.R. KONOREV

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):57-64.

Резюме.

Цель исследования – определить прогностические факторы, достоверно влияющие на повторное образование полипов желудка после проведения эндоскопической полипэктомии.

Материал и методы. Изучение отдаленных результатов после полипэктомии проводилось в сроки до 2,5 лет. В качестве конечной точки был определён повторный рост полипа желудка, выявленный при ЭГДС. В итоге все пациенты (n=93) были разделены на две группы: 1 (n=44) – пациенты с повторным образованием полипов желудка, 2 (n=49) – пациенты без повторного образования полипов желудка. Для оценки прогностически неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на повторное образование полипов желудка применялась бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ.

Результаты. В результате проведённого исследования установлено, что к признакам неблагоприятного прогноза, достоверно влияющим на повторное образование полипов желудка, относятся: количество полипов, размер полипа, наличие эрозий в слизистой оболочке полипа. Прогностическая модель повторного образования полипов желудка, разработанная на основании количества полипов, размера полипа, наличия эрозий в слизистой оболочке полипа, соответствует критериям модели «отличного» качества, обладает чувствительностью – 81,82% и специфичностью – 85,71%.

Заключение. Построена модель логистической регрессии, которая позволяет рассчитать вероятность повторного образования полипа желудка после проведения эндоскопической полипэктомии.

Ключевые слова: полип, желудок, рецидив.

Abstract.

Objectives. To determine significant prognostic factors reliably affecting the recurrence of gastric polyps after endoscopic polypectomy.

Material and methods. The study of the remote results after performed polypectomy was conducted in terms of up to 2,5 years. The recurrence of gastric polyp revealed during endoscopy was defined as an endpoint. As a result, all patients (n=93) were divided into two groups: the 1st group (n=44) included patients with the recurrence of polyps, the 2nd group (n=49) was composed of patients without the recurrence of polyps. To evaluate any unfavorable prognostic factors that significantly affect the recurrence of gastric polyps binary logistic regression and ROC-analysis were used.

Results. As a result of the conducted study the predictors of poor prognosis significantly affecting the recurrence of gastric polyps were found. They are the number of polyps, polyp size, the presence of erosions in the mucosa of the polyp. The prognostic model of gastric polyps recurrence was developed on the basis of the number of polyps,

polyp size, the presence of erosions in the mucosa of the polyp. This model corresponds to the criteria of «excellent» quality model, possesses the sensitivity of 81,82% and specificity of 85,71%.

Conclusions. The constructed model of logistic regression allows to calculate the probability of the recurrence of gastric polyps after performed endoscopic polypectomy.

Key words: *polyp, stomach, recurrence.*

В соответствии с номенклатурой OMED (Organization Mondiale d'Endoscopie Digestive) (Всемирной организации эндоскопии пищеварительного тракта) полипом называют «выступающее поражение (протрузию) слизистой оболочки на ножке или на широком, отчетливо ограниченном основании» [1]. Частота выявления полипов желудка (ПЖ) при эндоскопическом исследовании, по данным различных авторов, составляет от 0,33% до 9% [2-6]. Основным способом лечения пациентов с полипами желудка в настоящее время является эндоскопическая полипэктомия (ЭПЭ). Однако изучение отдалённых результатов эндоскопического лечения свидетельствует о том, что в 6,1-46,7% случаев возможен повторный рост полипов желудка [7-9].

Единой терминологии для определения повторно растущих полипов желудка до настоящего времени не существует. Ряд авторов выделяет резидуальные полипы - образуются в ранние сроки после ЭПЭ (три месяца) из остаточной (резидуальной) ткани ранее удалённых полипов; рецидивирующие полипы – возникают на месте проведения ЭПЭ в сроки до 5 лет; полипы, возникающие повторно в участках, не связанных с местом ранее выполненной ЭПЭ [10]. При этом наиболее часто повторный рост полипа отмечается в течение первого года после эндоскопического лечения [11].

Основным фактором, приводящим к повторному образованию полипов в первые три месяца после ЭПЭ, по мнению В.Н. Сотникова и соавторов, является нерадикальность удаления первичного полипа, что может быть обусловлено особенностями его анатомической локализации и неполным захватом полипа диатермической петлей. Также отмечается, что повторный рост полипов желудка может быть связан с патологической регенерацией слизистой оболочки (СО) в ответ на её травматическое повреждение [12]. Было показано, что в большинстве случаев резидуальные полипы развиваются на фоне атрофического гастрита и сниженной кислотопродукции [13,

9]. Отмечается, что существует взаимосвязь между рецидивированием полипов желудка и гиперпродукцией гастрина. В ряде исследований было установлено, что длительный приём (более 1 года) ингибиторов протонной помпы (ИПП) ассоциирован с повышенным риском возникновения полипов тела желудка [14]. Вместе с тем, существуют работы, в которых данная взаимосвязь не была подтверждена [15].

Существуют многочисленные данные о роли *Helicobacter pylori* (H.p.) в возникновении гиперпластических полипов и аденом желудка. В ряде исследований также была установлена связь наличия H.p. инфекции и рецидивирования полипов. Отмечается, что эрадикационная терапия является патогенетически обоснованной и способствует регрессии гиперпластических полипов, снижает частоту рецидивов после эндоскопической полипэктомии [3, 16]. Некоторые авторы в качестве факторов, с которыми ассоциирован риск рецидивирования ПЖ, указывают также локализацию полипов в пилороантральной зоне, большой размер первичных полипов желудка [9].

Тем не менее, несмотря на значительное количество публикаций, посвященных полипам желудка, отдельные аспекты данной патологии остаются недостаточно изученными. В частности, в настоящее время недостаточно исследованы факторы риска повторного образования полипов желудка, не определена прогностическая ценность отдельных факторов. Вместе с тем, данная информация может иметь значение как для профилактики рецидивов ПЖ, так и для выбора оптимальных сроков динамического наблюдения за пациентами после эндоскопического лечения. Все это определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Цель настоящего исследования заключалась в определении прогностических факторов, достоверно влияющих на повторное образование полипов желудка после проведения эндоскопической полипэктомии.

Материал и методы

Проведено проспективное, сравнительное исследование. В исследование было включено 93 пациента с полипами желудка. Медиана возраста пациентов составила 63 (55; 73) года. Мужчин было 22 (23,7%), женщин 71 (76,3%).

Критериями включения в исследование явились: возраст старше 18 лет, эндоскопически и морфологически подтвержденный диагноз «полип желудка», наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Основными критериями не включения в исследование послужили: наличие абсолютных или относительных противопоказаний к проведению плановой эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с полипэктомией, наследственные полипозы, малигнизированные полипы желудка. Критериями исключения из исследования были: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, несоблюдение пациентом условий, предусмотренных протоколом.

У 76 пациентов проведена электроэксцизия полипов при помощи диатермической петли. Для выполнения вмешательства применяли электрохирургический аппарат PSD-10 и серповидную полипэктомическую петлю, модель SD-7P-1 фирмы «Olympus» (Япония). Электроэксцизию выполняли в смешанном режиме коагуляции и резания или смешанном на субмаксимальных уровнях мощности. У 17 пациентов была выполнена электрокоагуляция полипов.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) эндоскопическую оценку слизистой оболочки гастродуоденальной зоны проводили визуально в соответствии с эндоскопическим разделом Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита. Для макроскопического описания полипов использовались такие параметры как локализация, количество, размер, форма основания полипа, цвет, консистенция, характер поверхности, наличие/отсутствие эрозий в слизистой оболочке полипа.

У всех пациентов выполнено морфологическое исследование полипов.

Исследование отдаленных результатов после полипэктомии проводилось в сроки до 2,5 лет. В качестве конечной точки был опре-

делён повторный рост полипа желудка, выявленный при ЭГДС. В итоге все пациенты (n=93) были разделены на две группы: 1 (n=44) – пациенты с повторным образованием полипов желудка, 2 (n=49) – пациенты без повторного образования полипов желудка.

Для обработки данных на персональном компьютере использовался пакет программ статистического анализа «STATISTICA» 10.0. Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Для сопоставления двух групп по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни. Качественные характеристики сравнивались с использованием критерия χ^2 , при необходимости с поправкой Йетса.

Для оценки прогностически неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на повторное образование полипов желудка применялись бинарная логистическая регрессия и ROC - анализ, выполненные с помощью программы MedCalc Statistics 15.8. В качестве зависимой переменной был определен бинарный признак 1 – наличие повторного образования полипа желудка и 0 – отсутствие повторного образования полипа желудка. Отбор независимых переменных для включения в модели осуществлялся при помощи оценки значимости различий между группами пациентов с повторным ростом полипов желудка и без повторного роста полипов желудка. Для построения прогностических моделей были выбраны признаки с $P < 0,05$.

Качество построенной модели проверяли с использованием следующих характеристик: процент правильных соотношений, чувствительность, специфичность, площадь под ROC-кривой (AUC). При интерпретации показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve) использовали общепризнанную экспертную шкалу (табл. 1) [17].

Вероятность для каждой единицы наблюдения оказаться в одной из анализируемых групп (наличие или отсутствие повторного роста полипа желудка) рассчитывалась по формуле:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}), \quad (1)$$

где $e = 2,71828182845904$;

$$z = b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + a;$$

$b_1 \dots b_n$ – коэффициенты регрессии для независимых переменных;

Таблица 1 – Интерпретации интервала AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

$x_1 \dots x_n$ – независимые переменные;
 a – константа уравнения регрессии.

Результаты и обсуждение

При проведении ЭГДС во время проспективного наблюдения повторный рост полипов желудка был выявлен у 44 (47,3%, 95% ДИ: 36,6-57,7%) из 93 пациентов. Для определения прогностически неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на повторное образование полипов желудка, нами были проанализированы следующие параметры: возраст, пол, наследственность (наличие в семейном анамнезе полипов или злокачественных опухолей ЖКТ), локализация полипа, количество полипов, размер полипа, форма основания полипа, наличие эрозий в СО полипа, наличие полипов в других органах ЖКТ, приём ингибиторов протонной помпы более 1 года).

Согласно полученным данным, размеры и количество первичных полипов желудка были достоверно больше в группе пациентов с повторным образованием полипов ($U=569,50$, $P<0,0001$), ($U=630,00$, $P=0,00057$). Среди пациентов с рецидивом полипов чаще встречались лица, принимающие ИПП в течение одного года и более ($\chi^2=13,76$, $P<0,0002$).

Также у пациентов с повторным образованием полипов желудка чаще выявлялись полипы в других органах ЖКТ ($\chi^2=5,07$, $P=0,024$). Количество пациентов с наличием эрозий в СО полипа было достоверно больше в группе

пациентов с повторным образованием полипов желудка ($\chi^2=32,38$, $P<0,0001$). Исследуемые группы не различались по полу ($\chi^2=0,60$, $P=0,437$), возрасту ($U=1007,00$, $P=0,585$), форме основания полипа ($\chi^2=0,00$, $P=0,969$), локализации полипов ($\chi^2=1,77$, $P=0,183$), наличию отягощённого семейного анамнеза ($\chi^2=0,28$, $P=0,599$).

Таким образом, для дальнейшего анализа были отобраны следующие потенциальные предикторы: размер полипа, количество полипов, наличие эрозий в слизистой оболочке полипа, наличие полипов в других органах ЖКТ, приём ИПП более 1 года.

При помощи ROC-анализа нами были определены прогностические характеристики для каждой из отобранных переменных (табл. 2, рис. 1).

Интерпретируя данные, представленные в таблице 2, следует отметить, что наименьшая точность прогноза в отношении повторного образования полипов желудка характерна для переменных «полипы в других органах ЖКТ» (AUC=0,594 (0,488-0,695)) и «приём ИПП>1года» (AUC =0,664 (0,558-0,758)). Более высокие показатели отмечались для переменных «количество полипов» (AUC=0,708 (0,604-0,798)) и «размер полипа» (AUC=0,736 (0,634-0,822)). Самое высокое значение площади под кривой (AUC=0,793 (0,697-0,870)) выявлено для переменной «эрозии в СО полипа». Однако и данное значение было недостаточно высоким.

Таблица 2 – Прогностическая значимость независимых переменных

Переменная	AUC	Стандартная ошибка	95% ДИ
Количество полипов	0,708	0,0451	0,604 - 0,798
Размер полипа	0,736	0,0508	0,634 - 0,822
Полипы в других органах ЖКТ	0,594	0,0373	0,488 - 0,695
Приём ИПП>1года	0,664	0,0424	0,558 - 0,758
Эрозии в СО полипа	0,793	0,0424	0,697 - 0,870

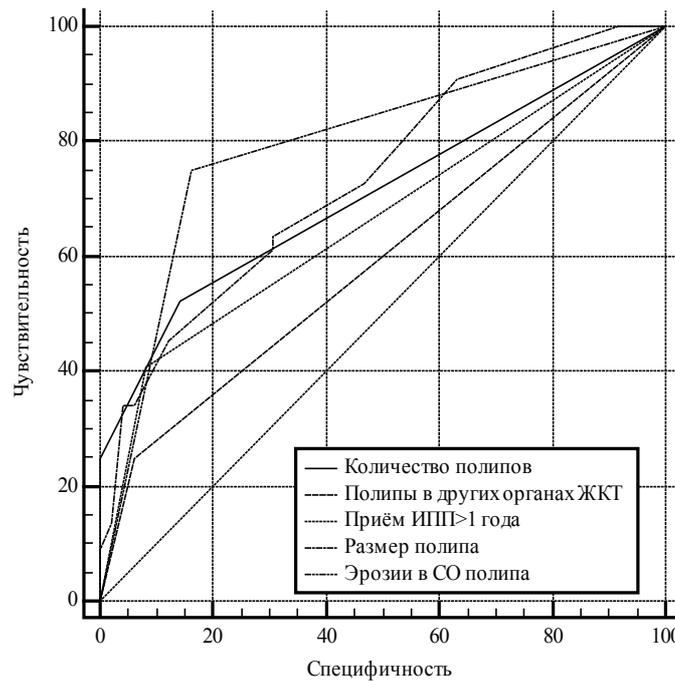


Рисунок 1 – ROC-кривые для отобранных независимых переменных.

Таблица 3 – Аналитические характеристики логистической модели прогнозирования повторного образования полипов желудка на основании количества полипов, размера полипа, наличия эрозий в СО полипа

Характеристики модели логистической регрессии	Значение
Хи-квадрат	54,716(P<0,0001)
Отношение шансов (95% ДИ)	
Количество полипов	3,4949 (1,3321-9,1694)
Размер полипа	5,3615(1,2035-23,8845)
Наличие эрозий в СО полипа	10,0007(3,1419-31,8322)
Коэффициент логита	
Количество полипов	1,25131 (P=0,0110)
Размер полипа	1,67925 (P=0,0276)
Наличие эрозий в СО полипа	2,30266 (P=0,0001)
Константа	-4,4988
Процент правильных соотношений, %	83,87%
Чувствительность, %	81,82%
Специфичность, %	85,71%
Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ)	0,902 (0,823- 0,954)

Далее с целью выявления возможной комбинации выделенных переменных (n=5) нами была применена бинарная логистическая регрессия. В качестве зависимой переменной был определен бинарный признак – 1 – наличие повторного образования полипа желудка и 0 – отсутствие повторного образования полипа желудка. Для построения модели использовали прямой метод пошагового включения переменных (Forward). В итоге в конечную мо-

дель были включены переменные размер полипа, количество полипов, эрозии в СО полипа (табл. 3).

Уравнение логистической регрессии представлено формулой:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}), \tag{2}$$

$$z = -4,4988 + 1,25131 \times x_1 + 1,67925 \times x_2 + 2,30266 \times x_3,$$

где x_1 – количество полипов;

x_2 – размер полипа (см);

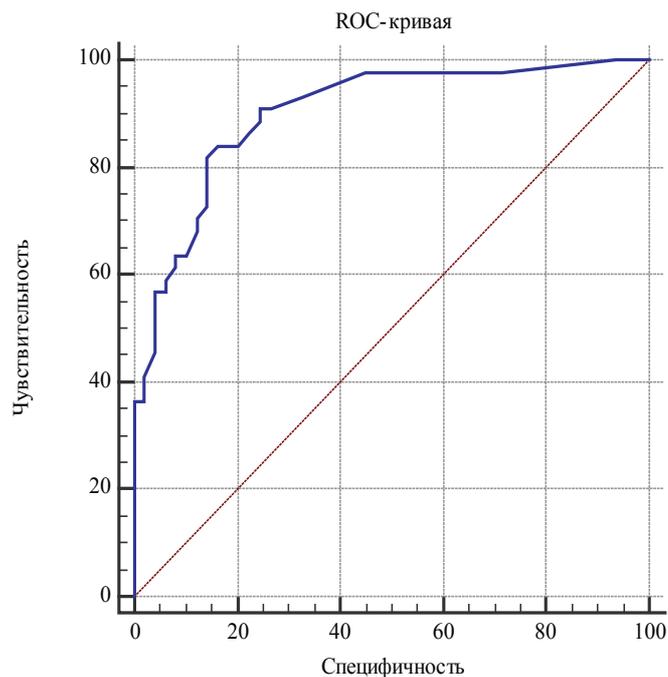


Рисунок 2 – ROC-кривая логистической модели прогнозирования повторного образования полипов желудка на основании количества полипов, размера полипа, наличия эрозий в СО полипа.

Таблица 4 – Значения критерия и координаты ROC-кривой классифицирующей логистической модели

P- значение	Se, %	95% ДИ	Sp, %	95% ДИ	+LR	-LR
$\geq 0,05158146$	100,00	92,0 - 100,0	0,00	0,0 - 7,3	1,00	-
$> 0,070713301$	100,00	92,0 - 100,0	6,12	1,3 - 16,9	1,07	0,00
$> 0,082575397$	97,73	88,0 - 99,9	28,57	16,6 - 43,3	1,37	0,080
$> 0,129646984$	97,73	88,0 - 99,9	55,10	40,2 - 69,3	2,18	0,041
$> 0,172468342$	93,18	81,3 - 98,6	67,35	52,5 - 80,1	2,85	0,10
$> 0,225764497$	90,91	78,3 - 97,5	73,47	58,9 - 85,1	3,43	0,12
$> 0,239295214$	90,91	78,3 - 97,5	75,51	61,1 - 86,7	3,71	0,12
$> 0,271184272$	88,64	75,4 - 96,2	75,51	61,1 - 86,7	3,62	0,15
$> 0,305615646$	86,36	72,6 - 94,8	77,55	63,4 - 88,2	3,85	0,18
$> 0,325500109$	84,09	69,9 - 93,4	79,59	65,7 - 89,8	4,12	0,20
$> 0,421425963$	84,09	69,9 - 93,4	83,67	70,3 - 92,7	5,15	0,19
$> 0,473724389$	81,82	67,3 - 91,8	85,71	72,8 - 94,1	5,73	0,21
$> 0,557408372$	72,73	57,2 - 85,0	85,71	72,8 - 94,1	5,09	0,32
$> 0,598345388$	70,45	54,8 - 83,2	87,76	75,2 - 95,4	5,75	0,34
$> 0,637955316$	68,18	52,4 - 81,4	87,76	75,2 - 95,4	5,57	0,36
$> 0,675775686$	63,64	47,8 - 77,6	89,80	77,8 - 96,6	6,24	0,40
$> 0,692165316$	63,64	47,8 - 77,6	91,84	80,4 - 97,7	7,80	0,40
$> 0,744649319$	61,36	45,5 - 75,6	91,84	80,4 - 97,7	7,52	0,42
$> 0,758800024$	59,09	43,2 - 73,7	93,88	83,1 - 98,7	9,65	0,44
$> 0,78078363$	56,82	41,0 - 71,7	93,88	83,1 - 98,7	9,28	0,46
$> 0,803154122$	56,82	41,0 - 71,7	95,92	86,0 - 99,5	13,92	0,45
$> 0,843159284$	45,45	30,4 - 61,2	95,92	86,0 - 99,5	11,14	0,57
$> 0,879291387$	40,91	26,3 - 56,8	97,96	89,1 - 99,9	20,05	0,60
$> 0,910649141$	36,36	22,4 - 52,2	97,96	89,1 - 99,9	17,82	0,65
$> 0,917864202$	36,36	22,4 - 52,2	100,00	92,7 - 100,0	-	0,64
> 1	0,00	0,0 - 8,0	100,00	92,7 - 100,0	-	1,00

Примечание: P - расчётное значение логистической регрессии, Se – чувствительность, Sp – специфичность, +LR - отношение правдоподобия положительного результата теста, -LR - отношение правдоподобия отрицательного результата теста.

x3 – наличие эрозий в СО полипа (1 – эрозии есть, 0 – эрозий нет).

Далее при помощи ROC-анализа были определены показатели чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) на всех участках классифицирующей логистической модели (рис. 2).

Согласно полученным данным, р - значение равное 0,473724389 является точкой отсечения отрицательных результатов («cut-off score»), что соответствует показателям чувствительности и специфичности 81,82% и 85,71% соответственно (табл. 4).

Заключение

1. В результате проведенного исследования установлено, что к признакам неблагоприятного прогноза, достоверно влияющим на повторное образование полипов желудка, относятся: количество полипов, размер полипа, наличие эрозий в слизистой оболочке полипа. Построена модель логистической регрессии, которая позволяет рассчитать вероятность повторного образования полипов желудка после проведения эндоскопической полипэктомии.

2. Прогностическая модель повторного образования полипов желудка, разработанная на основании количества полипов, размера полипа, наличия эрозий в слизистой оболочке полипа, соответствует критериям модели «отличного» качества, обладает чувствительностью – 81,82% и специфичностью – 85,71%.

Литература

- Маржатка, З. Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта : эндоскопия пищеварительного тракта : номенклатура OMED (Всемирной организации эндоскопии пищеварительного тракта) : пер. с англ. / З. Маржатка. – 3-е изд., перераб. и доп. = 1-е изд. на рус. яз. – Homburg : Normed Verlag, 1996. – 141 с.
- Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, И. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – Москва : Триада-Х, 1998. – 496 с.
- Management of gastric polyps: a pathology based guide for gastroenterologists / S. W. Carmack [et al.] // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2009 Jun. – Vol. 6, N 6. – P. 331–341.
- Gastric polyps a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies / D. J. Morais [et al.] // Arq. Gastroenterol. – 2007 Jan-Mar. – Vol. 44, N 1. – P. 14–17.
- Gastric epithelial polyps: a retrospective endoscopic study of 12974 symptomatic patients / A. Archimandritis [et al.] // Ital. J. Gastroenterol. – 1996 Sep. – Vol. 28, N 7. – P. 387–390.
- Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center / F. J. García-Alonso [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2011 Aug. – Vol. 103, N 8. – P. 416–420.
- Seifert, E. Gastric polypectomy. Long-term results (survey of 23 centres in Germany) / E. Seifert, K. Gail, J. Weismüller // Endoscopy. – 1983 Jan. – Vol. 15, N 1. – P. 8–11.
- Gaunt, M. General Surgery Outpatient Decisions / M. Gaunt, T. Tang, S. Walsh. – 2nd ed. – London : Radcliffe Publishing Ltd, 2008. – 330 p.
- Эрдес, С. И. Полипы кардиоэзофагеального перехода у детей / С. И. Эрдес // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 101–109.
- Руководство по эндоскопии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки / В. В. Леонов [и др.]. – Харьков : Факт, 2004. – 136 с.
- Endoscopic Oncology. Gastrointestinal endoscopy and cancer management / ed. D. O. Faigel, M. L. Kochman. – New Jersey : Humana Press Inc, 2006. – 380 p.
- Макроскопическая и морфологическая характеристика резидуальных полипов желудка / В. Н. Сотников [и др.] // Эндоскоп. хирургия. – 2010. – № 5. – С. 35–40.
- Полипы желудка: ближайшие и отдаленные результаты эндоскопической полипэктомии и динамического наблюдения / В. Н. Ляпунова [и др.] // Кремлевская медицина. Клин. вестн. – 2011. – № 3. – С. 21–24.
- Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy / M. Jalving [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001 Nov. – Vol. 24, N 9. – P. 1341–1348.
- Vieth, M. Fundic Gland Polyps Are Not Induced by Proton Pump Inhibitor / M. Vieth, M. Stolte // Therapy. Am. J. Clin. Pathol. – 2001 Nov. – Vol. 116, N 5. – P. 716–720.
- Gastrointestinal Disease: An Endoscopic Approach / ed. A. J. Di Marino, S. B. Benjamin. – 2nd ed. – New Jersey : SLACK Inc, 2002. – 1449 p.
- Metz, C. E. Fundamentals of ROC Analysis / C. E. Metz // Handbook of Medical Imaging / ed. I. N. Bankman. – Bellingham WA, 2000. – Vol. 15. – P. 751–776.

Поступила 17.09.2015 г.

Принята в печать 08.10.2015 г.

References

1. Marzhatka Z. Terminologiya, opredeleniia terminov i diagnosticheskie kriterii v endoskopii pishchevaritel'nogo trakta: endoskopiia pishchevaritel'nogo trakta: nomenklatura OMED (Vsemirnoi organizatsii endoskopii pishchevaritel'nogo trakta) [Terminology, definitions of terms and diagnostic criteria in an endoscopy of a digestive tube: endoscopy of a digestive tube: nomenclature of OMED (World organization of an endoscopy of a digestive tube)]: per. s angl. 3-e izd., pererab. i dop. 1-e izd. na rus. iaz. Homburg: Normed Verlag; 1996. 141 p.
2. Aruin LI, Kapuller IL, Isakov VA. Morfologicheskaiia diagnostika boleznei zheludka i kischechnika [Morphological diagnosis of stomach diseases and intestine]. Moscow, RF: Triada-Kh; 1998. 496 p.
3. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY. Management of gastric polyps: a pathology based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jun;6(6):331-41.
4. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune JM, Andreollo NA. Gastric polyps a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arq Gastroenterol.* 2007 Jan-Mar;44(1):14-7.
5. Archimandritis A, Spiliadis C, Tzivras M, Vamvakousis B, Davaris P, Manika Z, Scandalis N. Gastric epithelial polyps: a retrospective endoscopic study of 12974 symptomatic patients. *Ital J Gastroenterol.* 1996 Sep;28(7):387-90.
6. Garcia-Alonso FJ, Martín-Mateos RM, González Martín JA, Foruny JR, Vázquez-Sequeiros E, Boixeda de Miquel D. Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011 Aug;103(8):416-20.
7. Seifert E, Gail K, Weismüller J. Gastric polypectomy. Long-term results (survey of 23 centres in Germany). *Endoscopy.* 1983 Jan;15(1):8-11.
8. Gaunt M, Tang T, Walsh S. General Surgery Outpatient Decisions. 2nd ed. London: Radcliffe Publishing Ltd; 2008. 330 p.
9. Erdes SI. Polipy kardioezofageal'nogo perekhoda u detei [Polyps of cardioesophageal transition at children]. *Pediatriia.* 2006;(6):101-9.
10. Leonov VV, Dontsov IV, Mekhtikhanov ZS, Boiko LA. Rukovodstvo po endoskopii pishchevoda, zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki [Guide to an endoscopy of an esophagus, stomach and duodenum]. Kharkov, Ukraine: Fakt; 2004. 136 p.
11. Faigel DO, Kochman ML, ed. Endoscopic Oncology. Gastrointestinal endoscopy and cancer management. New Jersey: Humana Press Inc; 2006. 380 p.
12. Sotnikov VN, Dubinskaya TK, Esenin DYu, Gavrilov AM, Volova AV. Makroskopicheskaiia i morfologicheskaiia kharakteristika rezidual'nykh polipov zheludka [Macroscopic and morphological characteristic of residual polyps of a stomach]. *Endoskop. khirurgiia.* 2010;(5):35-40.
13. Liapunova VN, Nikiforov PA, Brekhov EI, Blokhin AF, Burkov SG, Gribunov YuP. Polipy zheludka: blizhaishie i otdalennye rezul'taty endoskopicheskoi polipektomii i dinamicheskogo nabludeniia [Stomach polyps: the immediate and remote results of an endoscopic polypectomy and dynamic observation]. *Kremlevskaia meditsina. Klin. vestn.* 2011;(3):21-4.
14. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Nov;24(9):1341-8.
15. Vieth M, Stolte M. Fundic Gland Polyps Are Not Induced by Proton Pump Inhibitor. *Am J Clin Pathol.* 2001 Nov;116(5):716-20.
16. Di Marino AJ, Benjamin SB, ed. Gastrointestinal Disease: An Endoscopic Approach. 2nd ed. New Jersey: SLACK Inc; 2002. 1449 p.
17. Metz CE. Fundamentals of ROC Analysis. In: Bankman IN, editors. Handbook of Medical Imaging. Bellingham WA; 2000. vol 15. p. 751-76.

Received 17.09.2015

Accepted 08.10.2015

Сведения об авторах:

Катина Е.Л. – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: l.sibs@ Rambler.ru – Катина Елена Леонидовна.

© ПОДПАЛОВ В.П., БАЛАШЕНКО Н.С., 2015

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I-II СТЕПЕНИ В СОЧЕТАНИИ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

В.П. ПОДПАЛОВ, Н.С. БАЛАШЕНКО

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 65-72.

CARDIOVASCULAR SYSTEM REMODELLING AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF THE 1ST-2ND DEGREE COMBINED WITH ATHEROSCLEROTIC LESION OF CAROTID ARTERIES

V.P. PODPALOV, N.S. BALASHENKO

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):65-72.

Резюме.

Цель – изучение ремоделирования сердечно-сосудистой системы и биохимических параметров у пациентов с АГ I-II степени в сочетании с атеросклеротическим поражением сонных артерий.

Материал и методы. Было обследовано 265 пациентов: 190 человек с АГ I-II степени и 75 практически здоровых лиц. 120 пациентов с АГ I-II степени имели атеросклеротические бляшки в сонных артериях. Всем было проведено заполнение регистрационной карты, выполнено офисное измерение АД, СМАД, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ брахиоцефальных артерий, определение СРПВ, биохимическое исследование сыворотки крови (липидного спектра, С-реактивного протеина, глюкозы, креатинина) и мочи (микроальбумина).

Результаты. Были выявлены более выраженные процессы ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с АГ I-II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий по результатам Эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, ультразвукового исследования сонных артерий. Также было выявлено, что у пациентов с АГ I и II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более выраженные изменения параметров биохимического исследования сыворотки крови в виде более высоких значений ОХ, триглицеридов, ХС-ЛПНП, С-реактивного протеина по сравнению с группой лиц с АГ I-II степени без атеросклеротических бляшек сонных артерий.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование, сердечно-сосудистая система, атеросклеротические бляшки сонных артерий.

Abstract.

Objectives. To study the cardiovascular system remodelling and biochemical parameters in patients with hypertension (HT) of the 1st-2nd degree in association with atherosclerotic lesion of carotid arteries.

Material and methods. 265 patients (190 persons with HT of the 1st-2nd degree and 75 practically healthy subjects) were examined. 120 patients with HT of the 1st-2nd degree had atherosclerotic plaques in their carotid arteries. The data from the standard questionnaire, office BP measurement, ambulatory blood pressure monitoring, electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, echocardiography, carotid arteries ultrasound investigation, pulse wave velocity definition, biochemical serum and urine data (lipid parameters, C-reactive protein, glucose, creatinine and microalbumin) were evaluated.

Results. Patients with HT of the 1st-2nd degree in association with carotid atherosclerotic plaques had more

expressed changes in the heart and vessels remodelling processes which were determined according to the results of echocardiography, Holter ECG monitoring, ultrasound investigation of the carotid arteries. It was also found that patients with HT of the 1st-2nd degree in association with carotid atherosclerotic plaques had more expressed changes in biochemical parameters of blood serum in the form of higher levels of total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein compared with the group of patients with HT of the 1st-2nd degree without atherosclerotic plaques in their carotid arteries.

Key words: arterial hypertension, remodelling, cardiovascular system, atherosclerotic plaques of carotid arteries.

В настоящее время сочетание артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза является распространенной коморбидностью, что приводит к усугублению течения каждой из этих патологий [1-4].

В условиях профилактической направленности современной медицины важно выявлять взаимоотягощающие факторы АГ и атеросклеротического поражения артериального русла с целью своевременного терапевтического воздействия на них. Своего рода «окном», позволяющим неинвазивно визуализировать артериальное русло, в том числе у пациентов с АГ, являются сонные артерии [5].

Целью данного исследования явилось изучение ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ I и II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе УЗ «Витебский областной кардиологический диспансер». Из обследованной ранее популяции в из 3500 человек методом случайных чисел было выбрано 300 человек. В ходе работы было обследовано 265 человек (охват обследование составил 88,3%): 75 лиц с нормальным уровнем АД (42 женщины и 33 мужчины ($p > 0,05$); средний возраст – $46,7 \pm 1,0$ года), 100 пациентов с АГ I степени (55 женщин и 45 мужчин, $p > 0,05$; средний возраст – $50,0 \pm 0,8$ года ($p < 0,05$)) и 90 пациентов с АГ II степени (41 женщина и 49 мужчин ($p > 0,05$); средний возраст – $55,2 \pm 0,7$ года, ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно)). Атеросклеротические бляшки сонных артерий был выявлены у 120 обследованных (63,2%) среди пациентов с АГ I и II степени.

В последующем каждая группа была разделена на 2 подгруппы по факту присутствия атеросклеротических бляшек сонных артерий: Ia – пациенты с АГ I степени без атеросклеро-

тических бляшек сонных артерий; Ib – пациенты с АГ I степени с атеросклеротическими бляшками сонных артерий; IIa – пациенты с АГ II степени без атеросклеротических бляшек сонных артерий; IIb – пациенты с АГ II степени с атеросклеротическими бляшками сонных артерий.

Обследование пациентов начиналось с заполнения регистрационной карты, которая включала: социально-демографические данные (возраст, адрес проживания); стандартный опрос по кардиологической анкете; информацию о перенесенных заболеваниях; антропометрию (рост, вес, окружность талии).

Всем пациентам было выполнено офисное измерение артериального давления (АД), суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (Эхо-КГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), биохимическое исследование сыворотки крови (параметров липидного обмена, С-реактивного протеина, глюкозы, креатинина) и микроальбумина мочи.

Пациентам, получавшим медикаментозное лечение АГ, обследование проводилось через 10-14 дней после отмены антигипертензивной терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ SPSS 19.0, SAS 6.12 в лаборатории биостатистики ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава Российской Федерации».

Результаты

Обследованные пациенты с АГ I и II степени не имели достоверных различий в своих подгруппах, сформированных в зависимости от факта наличия атеросклеротических бляшек сонных артерий, по индексу массы тела:

в группе Ia – $28,7 \pm 0,6$ кг/м² и в группе Ib – $28,1 \pm 0,6$ кг/м² ($p > 0,05$); в группе IIa – $31,4 \pm 1,1$ кг/м² и IIб – $31,5 \pm 0,6$ кг/м² ($p > 0,05$).

По величине окружности талии в исследуемых подгруппах также не было внутригрупповых различий (в группе Ia – $87,4 \pm 1,5$ см и в группе Ib – $89,3 \pm 1,6$ см ($p > 0,05$); в группе IIa – $93,8 \pm 2,9$ см и IIб – $98,0 \pm 1,3$ см ($p > 0,05$)).

«Офисное» измерение АД и СМАД

Пациенты с АГ I и II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий не имеют достоверных отличий по уровню «офисного» САД и ДАД от обследованных с АГ I и II степени без атеросклеротических бляшек сонных артерий: САД в Ia подгруппе – $136,9 \pm 1,9$ мм рт.ст., в Ib подгруппе – $139,6 \pm 1,6$ мм рт.ст. ($p > 0,05$); в IIa подгруппе – $148,7 \pm 3,7$ мм рт.ст., в IIб подгруппе – $152,4 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). ДАД в Ia подгруппе – $87,2 \pm 1,0$ мм рт.ст., в Ib подгруппе – $88,8 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p > 0,05$); в IIa подгруппе – $84,4 \pm 1,8$ мм рт.ст., в IIб подгруппе – $95,7 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p > 0,05$).

ЭКГ

По данным ЭКГ оценивалась сумма амплитуд зубцов $S_{V1} + R_{V5-V6}$ и было выявлено, что пациенты с АГ I и II степени также не имеют внутригрупповых отличий по данному показателю (в группе Ia – $25,9 \pm 1,5$ мм и в группе Ib – $24,6 \pm 0,8$ мм ($p > 0,05$); в группе IIa – $27,3 \pm 2,3$ мм; IIб – $24,6 \pm 0,9$ мм ($p > 0,05$)). При исследовании средней ЧСС по данным ЭКГ достоверных отличий между подгруппами также выявлено не было: в группе Ia – $65,9 \pm 1,2$ уд/мин и в группе Ib – $68,6 \pm 1,5$ уд/мин ($p > 0,05$); в группе IIa – $65,7 \pm 2,3$ уд/мин и IIб – $67,7 \pm 1,4$ уд/мин ($p > 0,05$).

Холтеровское мониторирование ЭКГ

Частота встречаемости эпизодов депрессии сегмента ST более 1,0 мм продолжительностью более 1 минуты в течение суток при холтеровском мониторировании ЭКГ составила 5,9% среди пациентов с Ia подгруппы, 13,0% среди обследованных Ib подгруппы ($p > 0,05$); 13,0% среди обследованных IIa подгруппы и 45,8% среди пациентов IIб подгруппы ($p < 0,01$).

Эхокардиография

Сравнительный анализ данных Эхо-КГ обследованных подгрупп пациентов, включающий размеры камер сердца (левого (ЛП) предсердия, правого желудочка (ПЖ), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР) левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолический (КДО) и конечно-

систолический объемы (КСО) ЛЖ), толщину задней стенки (ЗС) миокарда ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), индекс массы миокарда (ИММ) и относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ с последующей оценкой его геометрии, показатели систолической функции ЛЖ (ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), фракцию укорочения (ФУ), представлен в таблице 1.

В дальнейшем была проведена оценка геометрии ЛЖ в каждой исследуемой подгруппе. В группе пациентов с АГ I степени не было выявлено достоверных отличий между подгруппами: концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ встречалось в 8,3% случаев в Ia подгруппе и 6,6% – в Ib подгруппе ($p > 0,05$); концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ – в 18,2% случаев в Ia подгруппе и в 16,7% – в Ib подгруппе ($p > 0,05$); эксцентрическая гипертрофия – в 2,6% случаев в Ia подгруппе и в 1,7% – в Ib подгруппе ($p > 0,05$). При исследовании подгрупп пациентов с АГ II степени было выявлено более высокая распространенность изменения геометрии миокарда ЛЖ в виде концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ в IIб подгруппе: 54,8% против 17,4% в группе обследованных IIa ($p < 0,01$). По другим видам нарушения геометрии миокарда ЛЖ в исследуемых подгруппах пациентов с АГ II степени достоверных отличий выявлено не было: концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ встречалось в 8,7% случаев в IIa подгруппе и в 12,9% – в IIб подгруппе ($p > 0,05$); эксцентрическая гипертрофия – в 8,7% случаев в IIa подгруппе и 10,9% – в IIб подгруппе ($p > 0,05$).

Эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ были выявлены у 41,7% обследованных в Ia подгруппе против 67,3% в Ib подгруппе ($p < 0,05$) и в 56,5% в IIa подгруппе и 87,1% в IIб подгруппе ($p < 0,01$).

Таким образом, было выявлено, что пациенты с АГ I степени в сочетании с наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий имеют более выраженные эхокардиографические признаки ремоделирования миокарда ЛЖ в виде более высоких значений ОТС ($p < 0,05$), тенденции к более высоким значениям МЖП ($p < 0,1$) и толщины ЗС ($p < 0,1$), более высокой распространенности диастолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,05$). Пациенты с АГ II в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют эхокардиографи-

Таблица 1 – Сравнительный анализ данных Эхо-КГ у обследованных с АГ I и II степени в зависимости от наличия атеросклеротических бляшек сонных артерий

Признак	Ia	Iб	p	IIa	IIб	p
ЛП, мм	38,1±0,6	37,7±0,6	н.д.	39,5±0,7	41,7±0,6	<0,05
Толщина МЖП ЛЖ, мм	9,3±0,2	9,9±0,2	<0,1	10,4±0,4	11,4±0,2	<0,05
Толщина ЗС ЛЖ, мм	9,2±0,2	9,6±0,2	<0,1	10,5±0,3	11,3±0,2	<0,05
ИММ ЛЖ	98,3±3,4	100,5±2,8	н.д.	108,4±5,9	127,0±3,0	<0,01
ОТС	0,40±0,01	0,43±0,01	<0,05	0,45±0,02	0,46±0,01	н.д.
КДР, мм	48,2±0,6	47,1±0,6	н.д.	47,7±0,9	49,0±0,5	н.д.
КСР, мм	29,0±0,7	27,9±0,6	н.д.	26,4±0,7	30,0±0,6	<0,01
КДО, мл	109,9±2,8	102,9±3,4	н.д.	108,3±4,4	115,7±2,9	н.д.
КСО, мл	33,0±1,7	31,1±1,6	н.д.	27,6±1,8	38,0±2,2	<0,01
УО, мл	76,9±1,8	73,1±1,7	н.д.	81,2±3,2	76,7±2,1	н.д.
ФВ, %	70,0±1,1	71,1±1,0	н.д.	74,5±1,1	67,4±1,1	<0,001
Минутный объем, мл	5232,0± 202,6	4805,0± 162,6	н.д.	5354,5± 342,7	5406,2± 177,2	н.д.
ФУ, %	39,8±0,9	40,0±1,0	н.д.	41,4±1,5	38,1±0,8	<0,1
СИ	2,71±0,1	2,58±0,1	н.д.	2,80±0,2	2,80±0,1	н.д.
ПЖ, мм	24,0±0,3	24,7±0,4	н.д.	24,8±0,4	25,3±0,3	<0,1

ческие признаки ремоделирования миокарда ЛЖ в виде нарушения его геометрии в виде концентрической гипертрофии ($p<0,01$), более высоких показателей ИММ ЛЖ ($p<0,01$), толщины ЗС ЛЖ ($p<0,05$) и МЖП ($p<0,05$), КСР ЛЖ ($p<0,01$), КСО ЛЖ ($p<0,01$), размеров ЛП ($p<0,05$), а также более низких значений ФВ ЛЖ ($p<0,001$), тенденции к более низким величинам ФУ ЛЖ ($p<0,1$), более высокой распространенности наличия диастолической дисфункции ЛЖ ($p<0,01$).

Ультразвуковое исследование сонных артерий

При ультразвуковом исследовании сонных артерий было проведено измерение толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) с оценкой минимальных и максимальных ее значений. Минимальное значение ТИМ у обследованных Ia подгруппы составило $0,78\pm0,02$ мм, в Ib подгруппе – $0,85\pm0,02$ мм ($p<0,05$); в IIa подгруппе – $0,77\pm0,03$ мм и в IIб подгруппе – $0,87\pm0,02$ мм ($p<0,05$). Максимальное значение ТИМ составило $1,08\pm0,05$ мм в Ia подгруппе против $1,19\pm0,04$ мм в Ib подгруппе ($p<0,1$); $1,16\pm0,07$ мм в IIa подгруппе против $1,29\pm0,03$ мм в IIб подгруппе ($p<0,1$).

Скорость распространения пульсовой волны

При оценке скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке было выявлено, что средние показатели жесткости артерий

у пациентов с АГ I и II степени в подгруппах с атеросклеротическими бляшками сонных артерий и без них не имели достоверных отличий: $10,7\pm0,5$ м/с в Ia подгруппе, $11,0\pm0,5$ м/с в Ib подгруппе ($p>0,05$); $11,5\pm0,5$ м/с в IIa подгруппе и $12,2\pm0,4$ м/с в IIб подгруппе ($p>0,05$).

Биохимическое исследование сыворотки крови и мочи

При изучении параметров липидного обмена было выявлено, что пациенты с АГ I степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более высокие уровни общего холестерина (ОХ) ($p<0,01$), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) ($p<0,01$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) ($p<0,05$), чем обследованные с АГ I степени без атеросклеротических бляшек сонных артерий. Обследованные с АГ II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более высокие уровни ОХ ($p<0,05$), триглицеридов ($p<0,05$), ХС-ЛПНП ($p<0,05$), С-реактивного протеина ($p<0,05$) и тенденцию к более высокому уровню глюкозы ($p<0,1$), чем обследованные с АГ II степени без атеросклеротических бляшек сонных артерий (табл. 2).

Обсуждение

Атеросклеротические бляшки сонных артерий являются независимым фактором

Таблица 2 – Данные биохимического исследования сыворотки крови и мочи обследованных с АГ I и II степени в зависимости от наличия атеросклеротических бляшек сонных артерий

Переменная	Ia	Iб	p	IIa	IIб	p
ОХ, ммоль/л	5,8±0,2	6,5±0,1	<0,01	5,9±0,2	6,5±0,1	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,2	1,9±0,2	н.д.	1,5±0,2	2,2±0,2	<0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,1	1,3±0,1	<0,01	1,2±0,1	1,3±0,04	н.д.
ХС-ЛПНП ммоль/л	3,8±0,1	4,3±0,1	<0,05	3,7±0,2	4,2±0,1	<0,05
С-реактивный протеин, мг/л	2,3±0,7	2,5±0,5	н.д.	1,7±0,5	4,2±0,5	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,1	5,5±0,2	н.д.	5,5±0,1	6,0±0,2	<0,1
Креатинин, ммоль/л	81,9±5,7	80,9±2,3	н.д.	80,6±3,0	88,0±3,4	н.д.
Микроальбумин мочи, мг/л	6,7±1,5	8,8±2,0	н.д.	8,0±1,1	8,4±2,0	н.д.

риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, мозгового инсульта) у пациентов с АГ [6-8]. При наличии атеросклеротических бляшек сонных артерий пациент с АГ сразу переходит в группу высокого риска неблагоприятных исходов [6].

В настоящем исследовании было выявлено, что пациенты с АГ I степени в сочетании с наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий имеют более выраженные эхокардиографические признаки ремоделирования миокарда ЛЖ в виде более высоких значений ОТС ($p<0,05$), тенденции к более высоким значениям МЖП ($p<0,1$) и толщины ЗС ($p<0,1$). Пациенты с АГ II в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют еще более выраженные эхокардиографические признаки ремоделирования миокарда ЛЖ в виде более высоких показателей ИММ ЛЖ ($p<0,01$), толщины ЗС ЛЖ ($p<0,05$) и МЖП ($p<0,05$), КСР ЛЖ ($p<0,01$), КСО ЛЖ ($p<0,01$), размеров ЛП ($p<0,05$), нарушения геометрии миокарда ЛЖ в виде концентрической гипертрофии ($p<0,01$). В свою очередь установлено, что более высокие показатели риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности наблюдаются при наличии у пациентов концентрической гипертрофии ЛЖ [9-11].

В данном исследовании у пациентов с АГ II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий отмечались более низкие значения ФВ ЛЖ и тенденция к более низким значениям ФУ ЛЖ, что также является неблагоприятной ситуацией, так как данные маркеры являются показателями систолической функции ЛЖ и их снижение является тенденцией к декомпенсации функции гипертрофированного ЛЖ [12].

В данном исследовании выявлено более выраженное нарушение диастолической функции как среди пациентов с АГ I ($p<0,05$) так и II степени ($p<0,01$) в сочетании с наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий, чем у пациентов с АГ I-II степени без бляшек в сонных артериях. Установлено, что вызванная АГ диастолическая дисфункция ассоциирована с концентрической гипертрофией и изолированно может индуцировать появление признаков сердечной недостаточности, даже при нормальной фракции выброса [13].

Также в группе обследованных с сочетанием АГ II степени и атеросклеротическими бляшками сонных артерий выявлена достоверно более высокая распространенность эпизодов депрессии сегмента ST более 1,0 мм продолжительностью более 1 минуты в течение суток при холтеровском мониторинге ЭКГ ($p<0,01$).

При исследовании ремоделирования артериального русла было выявлено, что пациенты с АГ I и II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более высокие значения минимального ($p<0,05$ и $p<0,05$, соответственно) и тенденцию к более высоким значениям максимального ТИМ ($p<0,1$ и $p<0,1$, соответственно). Установлено, что при наличии атеросклеротических бляшек прогрессирующее утолщение интимы ведет к развитию гипоксии внутри бляшки и близлежащих участках сосуда. Гипоксия является возможной причиной развития некротических изменений в ядре бляшки и усиленной ревазуляризации бляшки из системы vasa vasorum адвентиции. Эти сосуды в сердцевине бляшки являются источником микрогеморрагий в ней и ее дестабилизации [12], что в свою очередь в условиях повышенного

АД может привести к развитию серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

В данном исследовании выявлено, что пациенты с АГ I степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более высокие уровни ОХ ($p < 0,01$), ХС-ЛПНП ($p < 0,05$), пациенты с АГ II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более высокие уровни ОХ ($p < 0,05$), триглицеридов ($p < 0,05$), ХС-ЛПНП ($p < 0,05$). Каждый из этих параметров является фактором, вносящим свой вклад в риск каждого индивидуума с АГ [6].

В представленном исследовании также было установлено, что пациенты с АГ II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более высокие показатели С-реактивного протеина ($p < 0,05$). Данный маркер является важным показателем неблагоприятной клинической ситуации при атеросклеротическом поражении артериального русла, особенно у пациентов с АГ, артерии которых испытывают повышенную гемодинамическую нагрузку [14-15].

Таким образом, в данном исследовании было установлено, что наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с АГ I и II степени является неблагоприятным фактором, усугубляющим ремоделирование сердечно-сосудистой системы, происходящие у пациентов с АГ, а также биохимический профиль данной группы пациентов.

Заключение

1. Пациенты с АГ I степени в сочетании с наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий имеют более выраженные эхокардиографические признаки ремоделирования миокарда ЛЖ в виде более высоких значений ОТС, тенденции к более высоким значениям МЖП и толщины ЗС, более высокой распространенности диастолической дисфункции ЛЖ. Пациенты с АГ II в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий также имеют более выраженные эхокардиографические признаки ремоделирования миокарда ЛЖ в виде более высокой распространенности наличия диастолической дисфункции ЛЖ, нарушения геометрии миокарда в виде концентрической гипертрофии, более высоких показателей ИММ ЛЖ, толщины ЗС

ЛЖ и МЖП, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ, размеров ЛП, а также более низких значений ФВ ЛЖ, тенденции к более низким величинам ФУ ЛЖ. Также лица с АГ II в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют достоверно более высокую распространенность эпизодов депрессии сегмента ST более 1,0 мм продолжительностью более 1 минуты в течение суток при холтеровском мониторинге ЭКГ по сравнению с лицами с АГ II степени без атеросклеротического поражения сонных артерий в виде бляшек.

2. Пациенты с АГ I и II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более выраженные процессы ремоделирование артерий в виде более высоких значений минимального ТИМ у пациентов с АГ I и II степени, а также в виде тенденции к более высоким значениям максимального значения ТИМ у пациентов с АГ I и II степени, по сравнению с лицами с АГ I и II степени без атеросклеротического поражения сонных артерий в виде бляшек.

3. Пациенты с АГ в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более выраженные изменения параметров липидного обмена в виде более высоких уровней ОХ, ХС-ЛПНП у пациентов с АГ I степени и более высоких уровне ОХ, триглицеридов, ХС-ЛПНП у пациентов с АГ II степени по сравнению с лицами с АГ I и II степени без атеросклеротических бляшек сонных артерий.

4. Пациенты с АГ II степени в сочетании с атеросклеротическими бляшками сонных артерий имеют более высокие значения С-реактивного протеина по сравнению с обследованными лицами без атеросклеротического поражения артериального русла в виде бляшек.

Литература

1. Alexander, R. W. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective / R. W. Alexander // Hypertension. – 1995 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 155-161.
2. Recurrent ischemia in symptomatic carotid occlusion: prognostic value of hemodynamic factors / C. J. Klijn [et al.] // Neurology. – 2000 Dec. – Vol. 55, N 12. – P. 1806-1812.
3. Chobanian, A. V. Exacerbation of atherosclerosis by hypertension. Potential mechanisms and clinical

- implications / A. V. Chobanian, R. W. Alexander // Arch. Intern. Med. – 1996 Sep. – Vol. 156, N 17. – P. 1952-1956.
4. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study / M. Herder [et al.] // Stroke. – 2012 Jul. – Vol. 43, N 7. – P. 1818-1823.
 5. Котовская, Ю. В. Основные результаты исследования ELSA / Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава // Качеств. клин. практика. – 2002. – № 4. – С. 23-33.
 6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2013 Jul. – Vol. 31, N 7. – P. 1281-1357.
 7. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt [et al.] // Eur. Heart. J. – 2010 Apr. – Vol. 31, N 7. – P. 883-891.
 8. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study / V. Nambi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010 Apr. – Vol. 55, N 15. – P. 1600-1607.
 9. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients / M. L. Muiesan [et al.] // Hypertension. – 2004 Apr. – Vol. 43, N 4. – P. 731-738.
 10. Павлова, О. С. Типы ремоделирования миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии и возможности медикаментозной коррекции / О. С. Павлова, Т. А. Нечесова // Мед. панорама. – 2002. – № 6. – С. 5-8.
 11. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка / Д. В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 98-101.
 12. Подзолков, В. И. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, В. А. Булатов // Рус. мед. журн. – 2008. – № 16. – С. 1517-1523.
 13. Hogg, K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis / K. Hogg, K. Swedberg, J. McMurray // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004 Feb. – Vol. 43, N 3. – P. 317-327.
 14. Ridker, P. M. High-sensitive C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / P. M. Ridker // Circulation. – 2001 Apr. – Vol. 103, N 13. – P. 1813-1818.
 15. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992 / W. Koenig [et al.] // Circulation. – 1999 Jan. – Vol. 99, N 2. – P. 237-242.

Поступила 21.09.2015.

Принята в печать 08.10.2015

References

1. Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. Hypertension. 1995 Feb;25(2):155-61.
2. Klijn CJ, Kappelle LJ, van Huffelen AC, Visser GH, Algra A, Tulleken CA, van Gijn J. Recurrent ischemia in symptomatic carotid occlusion: prognostic value of hemodynamic factors. Neurology. 2000 Dec;55(12):1806-12.
3. Chobanian AV, Alexander RW. Exacerbation of atherosclerosis by hypertension. Potential mechanisms and clinical implications. Arch Intern Med. 1996 Sep;156(17):1952-6.
4. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study. Stroke. 2012 Jul;43(7):1818-23.
5. Kotovskaya YuV, Kobalava ZhD. Osnovnye rezultaty issledovaniia ELSA [Main results of the research ELSA]. Kachestv. klin. praktika. 2002;(4):23-33.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357.
7. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J. 2010 Apr;31(7):883-91.
8. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol. 2010 Apr;55(15):1600-7.
9. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension. 2004 Apr;43(4):731-8.
10. Pavlova OS, Nechesova TA. Tipy remodelirovaniia

- miokarda levogo zheludochka pri arterial'noi gipertenzii i vozmozhnosti medikamentoznoi korrektsii [Types of remodeling of a myocardium of a left ventricle at arterial hypertension and possibility of medicamental correction]. Med. panorama. 2002;(6):5-8.
11. Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Alekhin MN, Batyraliev TA, Stetsenko TM. Gipertrofiia levogo zheludochka pri gipertonicheskoi bolezni. Chast' II. Prognosticheskoe znachenie gipertrofii levogo zheludochka [A hypertrophy of a left ventricle at an idiopathic hypertension. Part II. Prognostic value of a hypertrophy of a left ventricle]. Kardiologiya. 2003;(11):98-101.
 12. Podzolkov VI, Bulatov VA. Miokard. Nefron. Vzgliad cherez prizmu evoliutsii arterial'noi gipertenzii [Myocardium. Nephron. A view through a prism of evolution of arterial hypertension]. Rus. med. zhurn. 2008;(16):1517-23.
 13. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb;43(3):317-27.
 14. Ridker PM. High-sensitive C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation. 2001 Apr;103(13):1813-8.
 15. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992. Circulation. 1999 Jan;99(2):237-42.

Received 21.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Подпалов В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №1 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Балашенко Н.С. – ассистент кафедры терапии №1 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапии №1 ФПК и ПК. Тел. моб.: +375 (29) 505-77-00 – Балашенко Надежда Сергеевна.

© ФЕДЯНИН С.Д., ШИЛИН В.Е., 2015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ПОДАВЛЯЮЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИОКСИДИНА ДЛЯ ВЕДУЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

С.Д. ФЕДЯНИН, В.Е. ШИЛИН

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 73-77.

THE DETERMINATION OF THE MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION OF DIOXYDIN FOR THE LEADING CAUSATIVE AGENTS OF SURGICAL INFECTIONS

S.D. FEDYANIN, V.E. SHILIN

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):73-77.

Резюме.

Целью исследования было изучить МПК, МПК₅₀ и МПК₉₀ диоксидина для ведущих возбудителей хирургических инфекций. Исследования проведены на 77 штаммах, изолированных из раневого отделяемого пациентов, находившихся на стационарном лечении с гнойными ранами различных локализаций. В работе использованы стандартные бактериологические методы. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Для идентификации использовались стрипы: ID 32 STAPH, ID 32 E, ID 32 GN. Для определения МПК диоксидина использовали метод серийного разведения в жидкой питательной среде. МПК₅₀ и МПК₉₀ определяли по разработанному нами способу с помощью графической модели. Выделено 27 (35,06%) микроорганизмов рода *Staphylococcus*, 25 штаммов (32,47%) семейства *Enterobacteriaceae*, 25 штаммов (32,47%) неферментирующих грамотрицательных палочек. МПК штаммов стафилококков варьировала от 31,25 до 125 мкг/мл, энтеробактерий от 31,25 до 125 мкг/мл, неферментирующих грамотрицательных палочек от 62,5 до 125 мкг/мл. МПК₅₀ штаммов стафилококков составила 83,33 мкг/мл, энтеробактерий - 37,5 мкг/мл, неферментирующих грамотрицательных палочек - 57,5 мкг/мл. МПК₅₀ всех штаммов ведущих возбудителей инфекций в хирургии составила 58,34 мкг/мл. МПК₉₀ штаммов стафилококков составила 120,75 мкг/мл, энтеробактерий - 78,125 мкг/мл, неферментирующих грамотрицательных палочек - 112,5 мкг/мл. МПК₉₀ всех штаммов ведущих возбудителей инфекций в хирургии составила 106,25 мкг/мл. Полученные результаты свидетельствуют о высокой активности диоксидина в настоящее время в отношении ведущих возбудителей хирургических инфекций в нашем регионе. Является весьма целесообразным использовать антимикробное лекарственное средство диоксидин для местного лечения гнойных ран в I фазе раневого процесса.

Ключевые слова: диоксидин, МПК, МПК₅₀, МПК₉₀, хирургические инфекции.

Abstract.

The aim of the study was to examine the MIC, MIC₅₀ and MIC₉₀ of dioxydin for the leading causative agents of surgical infections. The research was conducted on 77 strains, isolated from the in-patients' purulent wounds of different localizations. We used standard bacteriological methods in our work. The identification of microorganisms was carried out using test-systems on biochemical analyzer ATB Expression of the company «bioMerieux». For the identification the following strips were used: ID 32 STAPH, ID 32 E, ID 32 GN. To determine dioxydin MIC serial dilution method was applied. MIC₅₀ and MIC₉₀ were determined by the method that was developed by us with the help of the graphic model. We singled out 27 microorganisms (35,06%) of the genus *Staphylococcus*, 25 strains (32,47%) of the family *Enterobacteriaceae*, 25 strains (32,47%) of the non-fermenting gram-negative

bacilli. MIC of staphylococcal strains ranged from 31,25 to 125 µg/ml, *Enterobacteriaceae* from 31,25 to 125 µg/ml, non-fermenting gram-negative bacilli from 62,5 to 125 µg/ml. MIC₅₀ of staphylococci strains was 83,33 µg/ml, enterobacteria – 37,5 µg/ml, non-fermenting gram-negative bacilli – 57,5 µg/ml. MIC₅₀ of all strains of leading pathogens in surgery made up 58,34 µg/ml. MIC₉₀ of staphylococci strains was 120,75 µg/ml, enterobacteria – 78,125 µg/ml, non-fermenting gram-negative bacilli – 112,5 µg/ml. MIC₉₀ of all strains of leading pathogens in surgery equalled 106,25 µg/ml. The obtained results testify to the high activity of dioxydin at the present time in relation to major causative agents of surgical infections in our region. It is highly advisable to use antimicrobial drug dioxydin for local treatment of purulent wounds in the first phase of wound healing process.

Key words: dioxydin, MIC, MIC₅₀, MIC₉₀, surgical infections.

Несмотря на значительные успехи медицинской науки, проблема лечения гнойных ран остается весьма актуальной, требующей существенных материальных затрат государства [1, 2, 3, 4]. Ведущими возбудителями хирургических инфекций на современном этапе являются стафилококки, энтеробактерии и псевдомонады, характеризующиеся множественной устойчивостью к антибиотикам и антисептикам [5, 6].

На сегодняшний день увеличилось количество антисептиков нового поколения, оказывающих комбинированное действие на раневую инфекцию. Однако применение некоторых «старых» лекарственных средств остается эффективным [7, 8].

В нашей стране получил распространение диоксидин - производное ди-N-окси хиноксидина, разработанный во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте имени С. Орджоникидзе (Москва). В 1974 году данное лекарственное средство было рекомендовано к клиническому использованию как бактерицидное средство, обладающее высокой активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, патогенных анаэробов, как правило, устойчивых к действию большинства антибиотиков. Для местного лечения ран широко и успешно применяют различные лекарственные формы диоксидина: растворы, мази, аэрозоли, полимерные композиции. Несмотря на более чем сорокалетний опыт использования, диоксидин сохраняет высокую антимикробную активность и сегодня. Его использование способствует сокращению сроков лечения и снижению летальности у пациентов при тяжелом течении гнойно-воспалительного процесса. Минимальные бактериостатические концентрации диоксидина могут колебаться в значительных пределах в зависимости от вида бактерий и свойств штаммов [2, 7, 9].

При проведении антимикробной терапии гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений необходимо использовать такой критерий как минимальная подавляющая концентрация (МПК), которая соответствует наибольшему разведению лекарственного средства, тормозящему рост исследуемой культуры микроорганизма в стандартных условиях опыта. Ее устанавливают посевом исследуемой культуры на плотные или жидкие (полужидкие) питательные среды, содержащие различные концентрации лекарственного средства. МПК₅₀ – концентрация антибиотика, к которой чувствительно 50% штаммов исследуемых микроорганизмов. МПК₉₀ - концентрация антибиотика, к которой чувствительно 90% штаммов исследуемых микроорганизмов. Если концентрация антибактериального лекарственного средства в гнойно-воспалительном очаге выше величины МИК₉₀ для данных экочагов микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс, то это предполагает высокую эффективность проводимой пациенту эмпирической антибактериальной терапии [10].

Цель исследования – изучить МПК, МПК₅₀ и МПК₉₀ диоксидина для ведущих возбудителей хирургических инфекций.

Материал и методы

Исследования проведены на 77 штаммах, изолированных из раневого отделяемого пациентов, находившихся на лечении с гнойными ранами различных локализаций в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» и отделении проктологии Государственного учреждения здравоохранения «Витебская городская центральная клиническая больница» в 2014-2015 годах.

Для выделения стафилококков использовали высокоселективный желточно-солевой

агар с азидом натрия, для кишечной группы бактерий - среду Эндо с генциан-фиолетовым, псевдомонады выделяли на среде ЦПХ, посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича.

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Для идентификации использовались стрипы: ID 32 STAPH - для стафилококков, ID 32 E - для энтеробактерий, ID 32 GN - для грамотрицательных палочек.

Для определения МПК диоксида использовали метод серийного разведения в жидкой питательной среде (бульоне). Готовили основной раствор с определенной концентрацией диоксида. Из него готовили ряд убывающих двукратных разведений диоксида в лунках планшета с бульоном Mueller Hinton и добавляли испытуемую культуру (105-106 бактериальных клеток). Контролем служила лунка с бульоном и культурой без диоксида. Инкубация производилась в течение суток. Определяли МПК, которая соответствовала концентрации лекарственного средства в последней лунке с видимой задержкой роста (прозрачная питательная среда).

Определение МПК50 и МПК90 выполняли по разработанному нами методу [10]. После определения МПК диоксида у ряда изучаемых штаммов микроорганизмов выполняли построение графической модели путем отложения по оси абсцисс полученных значений МПК диоксида кратных двум, а по оси ординат - числа штаммов, чувствительных к данной концентрации лекарственного средства, после чего построенные точки соединяли линией. МПК50 находили путем проведения горизонтальной линии от точки на оси ординат соответствующей 50% штаммов, чувствительных к антимикробному лекарственному средству, до пересечения с кривой, от места которого опускали перпендикуляр к оси абсцисс до величины значения МПК. Аналогично определяли МПК90 для антимикробного лекарственного средства.

Результаты и обсуждение

Выделено 27 (35,06%) микроорганизмов рода *Staphylococcus*, 25 штаммов (32,47%) семейства *Enterobacteriaceae*, 25 штаммов

(32,47%) неферментирующих грамотрицательных палочек (НГОП).

Стафилококки были представлены *S.aureus* - 23 штамм (29,87%) и *S.epidermidis* - 4 (5,19%). Энтеробактерии были идентифицированы как *E.coli* - 7 (9,09%), *K.pneumoniae* - 4 (5,19%), *K.oxytoca* - 4 (5,19%), *P.mirabilis* - 4 штаммов (5,19%), *P.vulgaris* - 3 (3,9%), *E.cloacae* - 3 (3,9%). Из представителей НГОП выделены: *P.aeruginosa* - 20 изолятов (25,97%), *Acinetobacter baumannii* - 3 штамма (3,9%), *Stenotrophomonas maltophilia* - 2 штамма (2,6%).

МПК диоксида для штаммов стафилококков варьировала от 31,25 до 125 мкг/мл. Так, для 1 изолята (3,7%) она равнялась 31,25 мкг/мл, для 5 (18,52%) 62,5 мкг/мл, для 21 (0,78%) 125 мкг/мл.

МПК диоксида для энтеробактерий варьировала от 31,25 до 125 мкг/мл. Для 10 штаммов (40%) она составила 31,25 мкг/мл, для 12 (48%) 62,5 мкг/мл. В 3 случаях (12%) она равнялась 125 мкг/мл.

МПК диоксида для НГОП колебалась от 62,5 до 125 мкг/мл. Для 14 изолятов (56%) она составила 62,5 мкг/мл, для 11 (44%) - 125 мкг/мл.

МПК50 штаммов стафилококков составила 83,33 мкг/мл, энтеробактерий - 37,5 мкг/мл, НГОП - 57,5 мкг/мл. МПК50 всех штаммов ведущих возбудителей инфекций в хирургии составила 58,34 мкг/мл.

МПК90 штаммов стафилококков составила 120,75 мкг/мл, энтеробактерий - 78,125 мкг/мл, НГОП - 112,5 мкг/мл. МПК90 всех штаммов ведущих возбудителей инфекций в хирургии составила 106,25 мкг/мл.

МПК диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций представлена в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют о наибольшей активности диоксида в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae*, менее выраженная активность отмечена по отношению к НГОП и стафилококкам. Наши данные согласуются с данными исследования [9], в результате которого также установлено снижение активности диоксида в ряду «энтеробактерии – НГОП – стафилококки». Однако в нашем исследовании максимальный уровень МПК для стафилококков составил 125 мкг/мл, в то время как в

Таблица 1 – МПК диоксида для ведущих возбудителей хирургических инфекций (мкг/мл)

Микроорганизмы	МПК (min-max)	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Стафилококки (n=27)	31,25-125	83,33	120,75
Энтеробактерии (n=25)	31,25-125	37,5	78,125
НГОП (n=25)	62,5-125	57,5	112,5
Все изоляты (n=77)	31,25-125	58,34	106,25

работе [9] у 10% изолятов рода *Staphylococcus* этот показатель превышал 1024 мкг/мл, что свидетельствует о более высокой восприимчивости стафилококков нашего региона к диоксидину. По данным В.П. Яковлева и соавт. [11] МПК диоксида для штаммов *S. aureus* колеблется в пределах 62,5-1000 мкг/мл, для *E. coli* в пределах 3,9-250 мкг/мл, для *P. vulgaris* 3,9-125 мкг/мл, для *P. aeruginosa* 125-1000 мкг/мл, в то время как в нашем исследовании эти колебания менее выражены и максимальное значение МПК для стафилококков, энтеробактерий и псевдомонад составляет не более 125 мкг/мл.

Заключение

1. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой активности диоксида в настоящее время в отношении ведущих возбудителей хирургических инфекций в нашем регионе.

2. Является весьма целесообразным использовать антимикробное лекарственное средство диоксидин для местного лечения гнойных ран в I фазе раневого процесса.

Литература

1. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии : учеб. для слушателей системы доп. образования взрослых по мед. специальностям / А. Н. Косинец, В. А. Косинец, Ю. В. Стручков. - 2-е изд., перераб. и доп. - Минск : Беларуская Энцыклапедыя імя Пётруся Броўкі, 2012. - 495 с.
2. Галимзянов, Ф. В. Местное лечение инфицированных ран, гнойно-некротических процессов в брюшной полости и забрюшинном пространстве антимикробным препаратом - диоксидин / Ф. В. Галимзянов, М. И.

Прудков // Междунар. журн. эксперимент. образования. - 2013. - № 5. - С. 27-28.

3. Иванова, Ю. В. Местное лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений / Ю. В. Иванова, В. К. Логачев // Харківська хірургічна школа. - 2012. - № 3. - С. 92-94.
4. Глухов, А. А. Современный подход к комплексному лечению рожистого воспаления / А. А. Глухов, Е. А. Бражник // Фундамент. исслед. - 2014. - № 10. - С. 411-415.
5. Сравнительный анализ этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам основных возбудителей хирургических инфекций в стационарах города Витебска / С. Д. Федянин [и др.] // Вестн. ВГМУ. - 2012. - Т. 11, № 3. - С. 73-79.
6. Изучение антимикробной активности мазей, содержащих диоксидин, на стандартных штаммах основных возбудителей раневой инфекции [Электронный ресурс] / Е. А. Штанюк [и др.] // Universum: медицина и фармакология. - 2014. - № 5. - Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1292>. - Дата доступа: 17.08.2015.
7. Диоксидин: морфологические аспекты эффективности / И. А. Чекмарева [и др.] // Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых : материалы междунар. науч.-практ. конф., Сочи, 21-22 мая 2015 г. - Сочи, 2015. - С. 247-249.
8. Бледнов, А. В. Результаты применения перевязочных средств «Комбиксин» и «Диосепт» в клинике (клинические испытания перевязочных средств) / А. В. Бледнов // Рецепт. - 2009. - Т. 63, №1. - С. 118-124.
9. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе / Д. А. Попов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. - 2013. - № 3/4. - С. 37-42.
10. Определение МИК50 и МИК90 антибактериальных препаратов с помощью графической модели : удостоверение на рационализатор. предложение / С. Д. Федянин [и др.] ; УО «ВГМУ». - № 60.
11. Рациональная антимикробная фармакотерапия : рук. для практикующих врачей / под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. - Москва : Литтерра, 2003. - 1004 с.

Поступила 11.09.2015.

Принята в печать 08.10.2015

References

1. Kosinets AN, Kosinets VA, Struchkov YuV. Infektsiia v khirurgii [An infection in surgery]: ucheb. dlia slushatelei sistemy dop. obrazovaniia vzroslykh po med.

spetsial'nostiam. 2-e izd., pererab. i dop. Minsk, RB: Belaruskaja Entsyklopedyia imia Petrusia Broўki; 2012. 495 p.

2. Galimzianov FV, Prudkov MI. Mestnoe lechenie infitsirovannykh ran, gnoino-nekroticheskikh

- protsesov v briushnoi polosti i zabriushinnom prostranstve antimikrobnym preparatom — dioksidin [Local treatment of contaminated wounds, is purulent - necrotic processes in an abdominal cavity and retroperitoneal space a germicide - Dioxydinum]. Mezhdunar. zhurn. eksperiment. obrazovaniia. 2013;(5):27-8.
3. Ivanova YuV, Logachev VK. Mestnoe lechenie posleoperatsionnykh gnoino-vospalitel'nykh oslozhnenii [Local treatment of postoperative pyoinflammatory complications]. Kharkivs'ka khirurgichna shkola. 2012;(3):92-4.
 4. Glukhov AA, Brazhnik EA. Sovremennyi podkhod k kompleksnomu lecheniiu rozhistogo vospaleniia [Modern approach to complex treatment of an erysipilatus inflammation]. Fundament. issled. 2014.:(10):411-5.
 5. Fedyanin SD, Okulich VK, Konopelko EA, Kovalenko AA, Krishtopov LE, Sachek MG, Sokolovsky VO. Sravnitel'nyi analiz etiologicheskoi struktury i chuvstvitel'nosti k antibiotikam osnovnykh vzbuditelei khirurgicheskikh infektsii v statsionarakh goroda Vitebska [The comparative analysis of etiological structure and sensitivity to antibiotics of the main originators of surgical infections in hospitals of the city of Vitebsk]. Vestn. VGMU. 2012;11(3):73-9.
 6. Shtaniuk EA, Minukhin VV, Liapunov NA, Lysokobylka AA. Izuchenie antimikrobnai aktivnosti mazei, soderzhashchikh dioksidin, na standartnykh shtammakh osnovnykh vzbuditelei ranevoi infektsii [Studying of antimicrobial activity of the ointments containing Dioxydinum on standard strains of the main originators of a wound fever] [Elektronnyi resurs]. Universum: meditsina i farmakologija. 2014;(5). Rezhim dostupa: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1292>. Data dostupa: 17.08.2015.
 7. Chekmareva IA, Blatun LA, Krutikov MG, Paklina OV, Gordienko EN. Dioksidin: morfologicheskie aspekty effektivnosti. Mestnoe i medikamentoznoe lechenie ran i gnoino-nekroticheskikh ochagov u detei i vzroslykh [Dioxydinum: morphological aspects of efficiency. Local and drug treatment of wounds is also purulent - the necrotic centers at children and adults]: materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf., Sochi, 21-22 maia 2015 g. Sochi, RF; 2015. P. 247-9.
 8. Blednov AV. Rezul'taty primeneniia pereviazochnykh sredstv «Kombiksin» i «Diosept» v klinike (klinicheskie ispytaniia pereviazochnykh sredstv) [Results of application of dressing-room agents of "Kombiksin" and "Diosept" in clinic (clinical tests of dressing-room agents)]. Retsept. 2009;63(1):118-24.
 9. Popov DA, Anuchina NM, Terentiev AA, Kostyuk GV, Blatun LA, Rusanova EV. Dioksidin: antimikrobnai aktivnost' i perspektivy klinicheskogo primeneniia na sovremennom etape [Dioxydinum: antimicrobial activity and prospects of clinical application at the present stage]. Antibiotiki i khimioterapiia. 2013;(3-4):37-42.
 10. Fedyanin SD, Okulich VK, Lazir T, Shilin VE, Moiseeva AM, Cherednyak SD; UO VGMU. Opredelenie MIK50 i MIK90 antibakterial'nykh preparatov s pomoshch'iu graficheskoi modeli [Definition of MIK50 and MIK90 of antibacterial preparations by means of graphic model]: udostoverenie na ratsionalizator. predlozhenie. № 60.
 11. Yakovlev VP, Yakovlev SV, red. Ratsional'naia antimikrobnai farmakoterapiia [Rational antimicrobial pharmacotherapy]: ruk. dlia praktikiushchikh vrachei. Moscow, RF: Litterra; 2003. 1004 p.

Received 11.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

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

Шилин В.Е. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «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.

© ГОЛЮЧЕНКО О.А., 2015

**ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ
ИНФЕКЦИЯМ ДЕТЕЙ ГРУППЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ
«ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ»**

О.А. ГОЛЮЧЕНКО

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 78-86.

**THE SUBSTANTIATION OF A METHOD TO EVALUATE INDIVIDUAL PREDISPOSITION
TO ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN OF THE DISPENSARY
OBSERVATION GROUP «FREQUENTLY ILL CHILDREN»**

O.A. GOLYUCHENKO

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):78-86.

Резюме.

Основная доля в структуре детской заболеваемости принадлежит острым респираторным инфекциям (ОРИ). Наиболее подвержены ОРИ дети, относящиеся к группе диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» (ЧБД). В настоящее время практически отсутствуют объективные лабораторные критерии индивидуальной оценки состояния здоровья этих детей и оценки эффективности реабилитационных мероприятий. Цель настоящей работы - изучение информативности содержания кортизола в крови и рецепторов к кортизолу в клетках лейкоцитарной суспензии в качестве маркеров индивидуальной предрасположенности детей к повторным ОРИ.

Материал и методы. В венозной крови часто и эпизодически болеющих детей исследовано количество рецепторов к кортизолу в клетках лейкоцитарной суспензии, содержание кортизола, холестерина и триглицеридов липопротеиновых комплексов крови.

Результаты. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о неоднородности группы ЧБД по содержанию кортизола в крови и соотношению кортизол/кортизолные рецепторы лейкоцитов крови, что требует индивидуализации риска повторных ОРИ. Полученные данные позволили предложить прогностическую логистическую модель отнесения детей к 1 (здоровые) и 2 (часто болеющие) группам диспансерного наблюдения на основании анализа содержания кортизола в крови и соотношения кортизол/кортизолные рецепторы лейкоцитов крови, которые определены как маркеры индивидуальной предрасположенности к ОРИ.

Заключение. Результаты расчетов, полученных в соответствии с предложенной логистической моделью, могут быть использованы для перевода детей из 2-й группы диспансерного наблюдения в 1-ю.

Ключевые слова: часто болеющие дети, кортизол, рецепторы к кортизолу, острые респираторные инфекции.

Abstract.

The main part in the structure of childhood diseases incidence rate belongs to acute respiratory infections (ARI). Children from the dispensary observation group «frequently ill children» (FIC) are liable to ARI to the greatest extent. Nowadays there are practically no objective laboratory criteria for an individual evaluation of the health status of these children and the efficiency of rehabilitation measures. The purpose of the present work is to study the

meaning of blood cortisol content and cortisol leukocytes receptors ratio as markers of individual predisposition of children to recurrent ARI.

Material and methods. In the venous blood of frequently and episodically ill children the quantity of cortisol leukocytes receptors and the content of cortisol, cholesterol and lipoprotein blood complexes triglycerides have been investigated.

Results. The results of the conducted research testify to the heterogeneity of the group «FIC» with regard to the blood cortisol content and cortisol / cortisol blood leukocytes receptors ratio. These results require recurrent ARI risk individualization. The obtained data made it possible to offer the prognostic logistic model of classifying children as belonging either to the 1st (healthy) or the 2nd (frequently ill) groups of dispensary observation on the basis of the analysis of the blood cortisol content and cortisol / cortisol blood leukocytes receptors ratio which were defined as markers of individual predisposition to ARI.

Conclusions. The results of calculations received in accordance with the offered logistic model may be used for the transfer of children from the 2nd group of dispensary observation to the 1st.

Key words: frequently ill children, cortisol, cortisol receptors, acute respiratory infections.

Одним из актуальных вопросов современной инфектологии является выяснение механизмов взаимодействия возбудителей и защитных систем организма человека. Ответ на данный вопрос позволяет определить причины восприимчивости организма человека, в том числе к респираторным вирусным инфекциям. По данным Витебского областного центра гигиены и эпидемиологии, в структуре общей заболеваемости детей 0-14 лет в 2014 году в г. Витебске и по области болезни органов дыхания составили 76% от общей заболеваемости и 83% среди впервые выявленных заболеваний. 95% от всех впервые выявленных в текущем году заболеваний органов дыхания составили острые респираторные инфекции (ОРИ). Наивысшие показатели заболеваемости ОРИ определялись в группах 1-4 и 5-9 лет. Среди детей, посещавших детские дошкольные учреждения в Витебской области в 2014 году заболеваемость ОРИ составила 760, 08 на 1000 (87% всех зарегистрированных заболеваний). Значительный вклад в заболеваемость респираторными инфекциями вносят дети, относящиеся к группе диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» (ЧБД). По данным Витебского областного детского клинического центра, в г. Витебске число детей, относящихся к часто болеющим, в 2013 году составило 4,5% от всего детского населения. Согласно информационно-аналитическим материалам «Характеристика состояния здоровья детского населения РБ», подготовленным кафедрой гигиены и медицинской экологии БелМАПО в 2014 году, среди дошкольников (3-5 лет) и детей школьного возраста (6-17 лет) удельный вес детей, находящихся во 2 группе здоровья

(часто и длительно болеющие или имеющие осложненный биологический и социальный анамнез), составляет 56,8 и 56% соответственно. Феномену ЧБД посвящено значительное количество работ [1]. Однако до настоящего времени не удалось выявить общих закономерностей предрасположенности таких детей к респираторным инфекциям. Ранее нами были опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о гормональной неоднородности детей группы диспансерного наблюдения «Часто болеющие дети» [2, 3].

Целью настоящей работы было изучение информативности содержания кортизола в крови и рецепторов к кортизолу в клетках лейкоцитарной суспензии в качестве маркеров индивидуальной предрасположенности детей к повторным острым респираторным инфекциям.

Материал и методы

Нами были обследованы 26 детей в возрасте от 3 до 7 лет в интерморбидном периоде, отнесенных к группе ЧБД согласно критериям В.Ю. Альбицкого, А.А. Баранова (1986). Контролем служили 12 эпизодически болеющих детей (ЭБД) того же возраста. Для проведения исследования венозную кровь забирали утром натощак в гепаринизированные пробирки. Количество рецепторов к кортизолу в клетках лейкоцитарной суспензии и кортизола, холестерина и триглицеридов липопротеиновых комплексов крови определяли согласно методам, описанным ранее [2, 3].

Статистический анализ проводился с использованием лицензионного паке-

та «STATISTICA -10 RUS». Лицензия № STA999K347156W принадлежит УО «Витебский государственный медицинский университет». Для достижения поставленной цели использовали нижеперечисленные методы статистического анализа:

1. Кластерный анализ.
2. Описательные статистики на основе нормального распределения.
3. Однофакторный дисперсионный анализ.
4. Пошаговый дискриминантный анализ.
5. Метод «деревьев классификации».
6. Нелинейное оценивание логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Все пациенты, отнесенные к группе ЧБД, были подвергнуты кластерному анализу первого этапа. Анализ проводился по переменным «Рецепторы к кортизолу» (GR) и «Кортизол». В качестве правила связи был использован метод Варда и метрики объединения единиц на-

блюдения Манхэттенское расстояние (рис. 1).

На диаграмме видно разделение пациентов на два кластера, что явилось обоснованием проведения идентификации каждого случая наблюдения по группам (кластерам) путем дивизивной кластеризации второго этапа (табл. 1).

Следует отметить, что среднее значение кортизола в группе ЭБД составило 590,2 и не имело статистически значимого различия с аналогичным показателем 1-го кластера (группа ЧБД-низкий кортизол) – $t_{st}=1,212$ при $p=0,239$. Различие с показателем 2-го кластера (группа ЧБД-высокий кортизол) было высоко значимо - $t_{st}=4,438$ при $p<0,001$. Различия по кортизолу между группой ЧБД-низкий кортизол и группой ЧБД-высокий кортизол имели еще большую статистическую значимость ($t_{st}=9,700$ при $p<0,001$).

Среднее значение содержания общих рецепторов к кортизолу в группе ЭБД составило 59,7, что статистически значимо превышало уровни в обеих группах ЧБД ($t_{st}=5,134$ при $p<0,001$ и $t_{st}=3,147$ при $p<0,001$).

Выявленные особенности в содержании

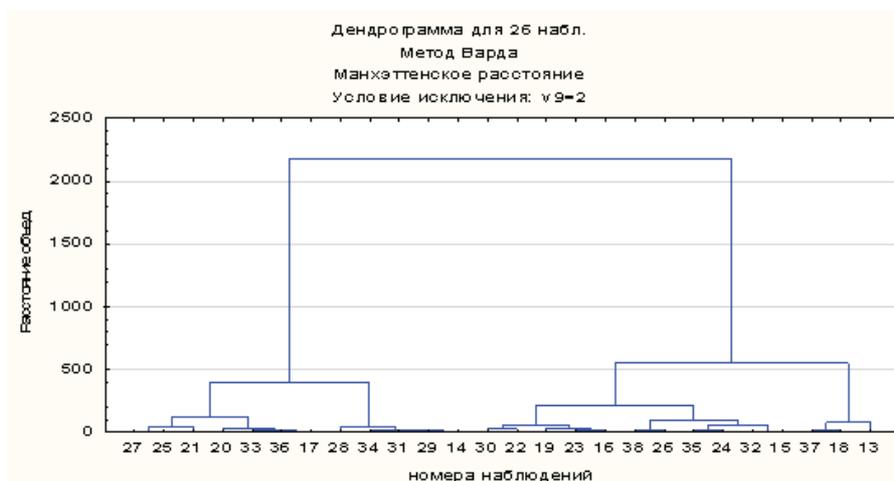


Рисунок 1 – Диаграмма кластеризации наблюдений (часто болеющие дети) по уровням общего содержания рецепторов к кортизолу «GR ungated» и кортизола.

Таблица 1 – Средние значения, стандартные отклонения и дисперсии по кластерам

Переменная	Описательные статистики для кластера 1 (GR) Кластер содержит 12 наблюдений Условие исключения: $v_9=2$			Описательные статистики для кластера 2 (GR) Кластер содержит 14 наблюдений Условие исключения: $v_9=2$		
	Среднее	Стандартное отклонение	Дисперсия	Среднее	Стандартное отклонение	Дисперсия
GR ungated	40,5833	8,63753	74,607	45,2929	13,10839	171,830
Кортизол	541,1807	47,24073	2231,687	769,4319	68,67773	4716,630

Таблица 2 – Итоги проведения однофакторного дисперсионного анализа соотношения содержания кортизола и рецепторов к кортизолу в группах ЭБД, ЧБД с низким кортизолом и ЧБД с высоким кортизолом

Эффект	Одномерный критерий значимости для кортизол/GR un gated (GR-6) Сверх-параметризованная модель Декомпозиция III типа				
	SS	Степени свободы	MS	F	p
Кластер	8213,517	3	2737,839	185,2529	0,000
Ошибка	517,262	35	14,779		

кортизола и рецепторов к кортизолу в изученных группах позволили провести однофакторный дисперсионный анализ на трех уровнях с последующим апостериорным сравнением зависимой переменной, в качестве которой выступило абсолютное соотношение изученных показателей. Расчет проводили для непараметризованной модели без свободного члена. Полученные значения F-критерия Фишера имели высокую статистическую значимость (табл. 2).

Доля влияния независимой переменной (группа-кластер) на модель составила 94,1%.

Было установлено, что из всех трех групп наблюдения наибольший показатель соотношения кортизол/рецепторы имело место в группе ЧБД с высоким уровнем кортизола, а наименьший в группе ЭБД (рис. 2).

Апостериорные сравнения средних значений соотношения содержания кортизола и общих рецепторов к кортизолу в изученных группах были проведены методом наименьшей значимой разности Фишера с учетом одновременных доверительных интервалов (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, наибольшие статистически значимые различия наблюдались между группами ЧБД с низким содержанием кортизола и ЧБД с высоким содержанием кортизола. Наименьший показатель соотношения имел место у ЭБД. Данный факт позволяет предположить, что значение в интервале 8,8÷11,2 является оптимальным для функционирования этой системы.

Поскольку мы столкнулись с феноменом относительно низкого содержания кортизола и очень низкого содержания общих рецепторов к нему у части ЧБД, было решено провести дискриминантный анализ с целью установления возможности построения априорной прогностической модели, позволяю-

щей проводить дифференциальную диагностику между группами ЭБД и ЧБД с низким содержанием кортизола. С целью повышения размерности модели было решено использовать в качестве дополнительных переменных количество холестерина и триглицеридов липопротеиновых комплексов крови. В результате пошагового дискриминантного анализа в модель была отобрана только одна переменная – содержание общих рецепторов к кортизолу (табл. 4).

Полученная модель позволила осуществить классификацию наблюдаемых объектов в нашем исследовании с надежностью 87,8%, при этом с наибольшей вероятностью дифференцируются ЧБД с низким содержанием кортизола (91,7%). Таким образом, можно считать доказанным возможность использования изученных показателей для создания практического алгоритма лабораторного обоснования отбора детей в возрасте 5-7 лет в группу ЧБД с последующим наблюдением в группе диспансерного наблюдения 2.

Принципиальную схему такого отбора хорошо иллюстрирует метод, получивший название «деревья классификации». Этот метод, реализованный во многих пакетах статистических программ, позволяет предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной при определенных значениях одной или нескольких предикторных переменных. Главной особенностью метода является его гибкость в объяснении последовательного влияния переменных на категориальное состояние. Результаты проведенного методом CRT анализа, при равной стоимости ошибочной классификации и равной априорной вероятности, представлен на рисунке 3.

Как видно на графе, вначале по содержанию кортизола отбирается группа ЧБД,

Таблица 3 – Результаты апостериорных сравнений значения соотношения содержания кортизола и общих рецепторов к кортизолу в группах ЭБД, ЧБД с низким кортизолом и ЧБД с высоким кортизолом

N ячейки	НЗР критерий; переменная кортизол/GR ungated (GR-6) Одновременные доверительные интервалы Ошибка: Межгрупповая MS = 14,779, сс = 35,000					
	Сравнение с N ячейки	Среднее различие	Стандартная ошибка	p	-95,00% Доверительный предел	+95,00% Доверительный предел
1	2	-4,38717	1,512354	0,006393	-7,45741	-1,31693
1	3	3,97275	1,569444	0,016010	0,78661	7,15889
2	3	8,35993	1,512354	0,000003	5,28968	11,43017

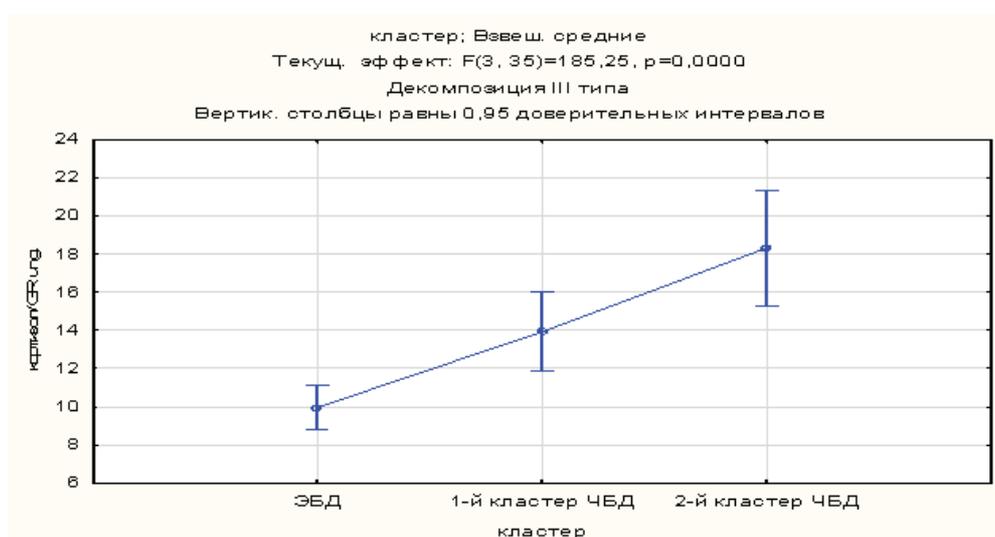


Рисунок 2 – Средние значения соотношения содержания кортизола и общих рецепторов к кортизолу в группах ЭБД, ЧБД с низким кортизолом и ЧБД с высоким кортизолом.

Таблица 4 – Результат пошагового дискриминантного анализа в группах ЭБД и ЧБД с низким содержанием кортизола

Итоги анализа дискриминантн. функций (GR) Шаг 1, Переменных в модели: 1; Группир.: кластер (2 гр.) Лямбда Уилкса: ,45493 пригл. F (1,22)=26,359 p< ,0000 Условие исключения: v11=2						
N=24	Уилкса Лямбда	Частная Лямбда	F-исключ (1,22)	p-уров.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
GR ungated	1,000000	0,454934	26,35867	0,000038	1,000000	0,00
Переменные вне модели (GR) Ст.св. для всех F: 1,21 Условие исключения: v11=2						
N=24	Уилкса Лямбда	Частная Лямбда	F включает	p-уров.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
кортизол	0,445263	0,978742	0,456126	0,506809	0,825784	0,174216
ХС ЛПВП	0,454060	0,998078	0,040446	0,842546	0,845858	0,154142
ХС ЛПНП	0,454860	0,999838	0,003401	0,954044	0,752725	0,247275
ХС ЛПОНП	0,441564	0,970612	0,635841	0,434145	0,961946	0,038054
ТГ	0,441564	0,970612	0,635841	0,434145	0,961946	0,038054

имеющая показатель больше 678,6 нМ/л. Из числа оставшихся детей по показателю общих

рецепторов к кортизолу можно выделить ЧБД с низким содержанием кортизола и низким ко-

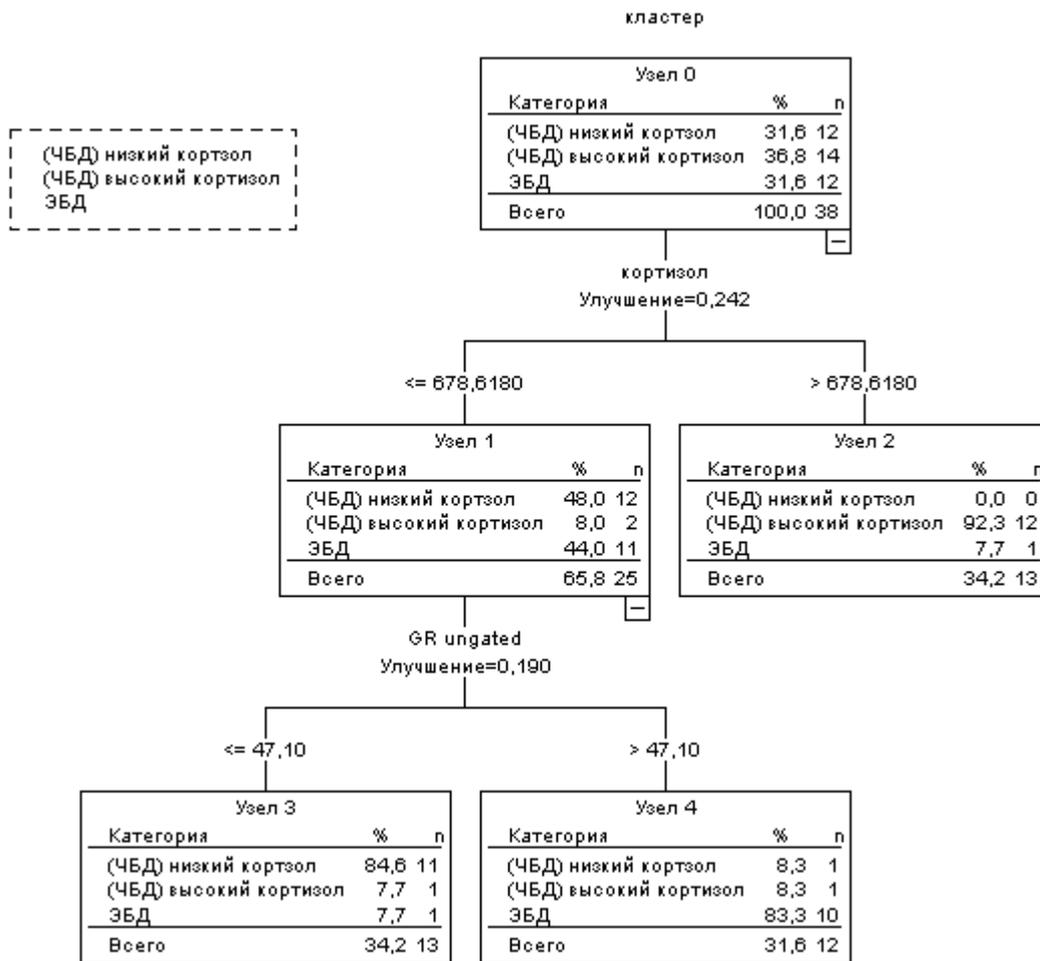


Рисунок 3. Результат группировки детей по показателям содержания кортизола и общих рецепторов к нему.

Таблица 5 – Результаты классификации ЭБД и ЧБД с низким уровнем кортизола по содержанию общих рецепторов к нему с помощью логистической регрессии

Наблюдения	Классификация (GR)		
	Отношение шансов: 55,000 Процент верных предсказаний общий: 87,50%		
	Предсказанный ЭБД	Предсказанный 1-й кластер ЧБД	% Правильных
ЭБД	10	2	83,33334
1-й кластер ЧБД	1	11	91,66666

личеством рецепторов к нему. Детей с содержанием рецепторов более 47,1% с вероятностью в 83,3% можно отнести к категории ЭБД. Общий процент правильных классификаций при такой модели составляет 86,8%.

По показателю содержания общих рецепторов к кортизолу нам удалось составить нелинейную логистическую модель разделения детей с низким содержанием кортизола на группы ЭБД и ЧБД (табл. 5).

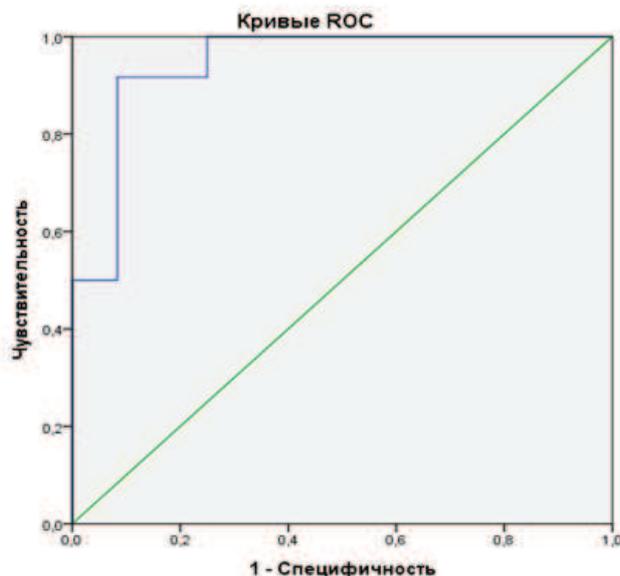
Как видно на таблице, общий процент

правильных классификаций в нашем исследовании составил 87,5%, вероятность отнесения к группе ЧБД с низким содержанием кортизола составил 91,7%.

Прогностическая логистическая модель в общем виде описывается следующим уравнением:

$$y = \frac{\exp(12,7051 + (-0,2558) \times x)}{1 + \exp(12,7051 + (-0,2558) \times x)},$$

где x – уровень содержания общих рецепторов к кортизолу, %.



Площадь под кривой				
Тестовая переменная(ые): Предсказанные				
Площадь	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая значимость ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,944	0,047	0,000	0,853	1,000

a. В непараметрическом случае.
b. Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0.5

Рисунок 4 – ROC-характеристика специфичности и чувствительности логистической регрессии классификации ЭБД и ЧБД с низким уровнем кортизола по содержанию общих рецепторов к нему.

Проведенный ROC-анализ полученных расчетных регрессионных данных представлен на рисунке 4 в виде графика соотношения чувствительности и специфичности и таблицы асимптотических оценок при параметрическом и непараметрическом распределении расчетных и исходных значений.

Как видно на подрисуночной таблице, регрессия правильно описывает 94,4% все наблюдений нашего исследования с очень высокой статистической значимостью ($p < 0,001$) полученных коэффициентов. Дальнейшие расчеты точки отсечения (границы классификации групп) проводили путем вычисления максимальной суммы и минимальной абсолютной разности чувствительности и специфичности, что позволили определить значение точки на линии регрессии равное 0,6569. Это соответствует уровню содержания общих рецепторов к кортизолу в интервале 46-49%, что согласуется с результатами, полученными в ходе дисперсионного анализа.

Для получения точек отнесения объекта к той или иной группе наблюдения был проведен квартильный анализ ранжированных данных о соотношении кортизола и общих рецепторов к нему. Таким образом, были получены следующие данные (табл. 6)

Результаты расчетов полученных в соответствии с предложенной логистической моделью могут быть использованы для перевода детей из 2-й группы диспансерного наблюдения в 1-ю.

Заключение

1. Группа ЧБД по содержанию кортизола крови разделена на 2 кластера: с повышенным содержанием кортизола и не отличающимся от нормальных значений.

2. Количество рецепторов к кортизолу в лейкоцитах крови ЧБД ниже, чем у ЭБД.

3. Соотношение кортизол/рецепторы у ЧБД выше, чем у ЭБД.

Таблица 6 – Эталонные значения рассчитанных показателей кортизола и соотношения показателей кортизола и общих рецепторов к кортизолу

Группа наблюдения	Показатель соотношения	Характеристика риска заболеваемости	Рекомендации по диспансерному наблюдению
Эпизодически болеющие дети	до 13,5	Приемлемый риск заболеваемости ОРИ	практически здоровые – 1-я группа диспансерного наблюдения
Часто болеющие дети с уровнем кортизола в пределах нормы (до 670 нМ/л)	более 13,5	Повышенный риск заболеваемости ОРИ	2 группа диспансерного наблюдения (ЧБД)
Часто болеющие дети с высоким уровнем кортизола (свыше 670 нМ/л)	свыше 18,9	Высокий риск заболеваемости ОРИ	

4. На основании ранжирования данных о соотношении кортизола и общих рецепторов к нему предложена прогностическая логистическая модель, которая с высокой степенью чувствительности и специфичности позволяет определить индивидуальный риск заболевания ОРИ, что может быть использовано для перевода детей из 2-й группы диспансерного наблюдения в 1-ю, а также для оценки эффективности профилактических мероприятий.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по выполнению задания ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» (№ госрегистрации 20143426 от 08.12.2014).

Литература

1. Голученко, О. А. Особенности функционирования

и взаимосвязь иммунной и липидтранспортной систем у часто болеющих детей / О. А. Голученко, С. С. Осочук // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 36-42.

2. Гормональная неоднородность детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» / С. С. Осочук [и др.] // Лаб. диагностика. Восточ. Европа. – 2015. – № 2 (14). – С. 56-62.
3. Голученко, О. А. Повышенное содержание кортизола у часто болеющих детей как фактор, увеличивающий восприимчивость к острым респираторным инфекциям // О. А. Голученко, С. С. Осочук // Клини. лаб. диагностика. – 2010. – № 12. – С. 14-16.
4. Боровиков, В. П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. П. Боровиков. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
5. Боровиков, В. П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М.: Филинь, 1997. – 608 с.
6. Бююль, А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: пер. с нем. / А. Бююль, П. Цёфель. – СПб.: ДиаСофтЮП, 2002. – 608 с.

Поступила 21.09.2015.

Принята в печать 08.10.2015

References

1. Goliuchenko OA, Osouchuk SS. Osobennosti funktsionirovaniia i vzaimosviaz' immunnnoi i lipidtransportnoi sistem u chasto boleiushchikh detei [Features of functioning and interrelation of immune and lipidtransportny systems at often ill children]. Vestn. VGMU. 2009;8(2):36-42.
2. Osouchuk SS, Goliuchenko OA, Korobov GD, Yupatov GI, Astapovich IO. Gormonal'naia neodnorodnost' detei gruppy dispansernogo nabludeniia «chasto boleiushchie deti» [Hormonal heterogeneity of children of group of a dispensary observation «often ill children»].

Lab. diagnostika. Vostoch. Evropa. 2015;(2(14)):56-62.

3. Goliuchenko OA, Osouchuk SS. Povyshennoe sodержание kortizola u chasto boleiushchikh detei kak faktor, uvelichivaiushchii vospriimchivost' k ostrym respiratornym infektsiiam [The raised maintenance of a hydrocortisone at often ill children as the factor enlarging a susceptibility to acute respiratory infections]. Klin. lab. diagnostika. 2010;(12):14-6.
4. Borovikov VP. STATISTICA. Iskusstvo analiza dannykh na komp'iutere [Art of the analysis of data on the computer]: dlia professionalov. 2-e izd. Saint-Petersburg, RF: Piter; 2003. 688 p.
5. Borovikov VP, Borovikov IP. Statistica. Statisticheskii

analiz i obrabotka dannykh v srede Windows [The statistical analysis and data processing in the environment of Windows]. Moscow, RF: Filin; 1997. 608 p.

6. Biuiul A, Tsefel P. SPSS: iskusstvo obrabotki informatsii.

Analiz statisticheskikh dannykh i vostanovlenie skrytykh zakonomernostei [SPSS: information processing art. Analysis of statistical data and restoration of the hidden patterns]: per. s nem. Saint-Petersburg, RF: DiaSoftIuP; 2002. 608 p.

Received 21.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Голюченко О.А. – аспирант заочной формы обучения кафедры инфекционных болезней, старший преподаватель кафедры поликлинической терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра поликлинической терапии. E-mail: gka9711@yandex.ru – Голюченко Ольга Анатольевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИКИ ПОДГОТОВКИ ДЕПУЛЬПИРОВАННЫХ ЗУБОВ К ПРОТЕЗИРОВАНИЮ

И.Г. МАССАРСКИЙ, Н.Н. АБОЛМАСОВ, И.А. АДАЕВА, В.К. КОВАЛЬКОВ,
А.А. СОЛОВЬЕВ, Е.А. СТАТЕНИНА

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Смоленск, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 87-99.

CLINICAL AND LABORATORY SUBSTANTIATION OF THE METHOD USED TO PREPARE PULPLESS TEETH FOR PROSTHETICS

I.G. MASSARSKY, N.N. ABOLMASOV, I.A. ADAYEVA, V.K. KOVALKOV, A.A. SOLOVYEV, E.A. STATENINA

State Budget Educational Establishment of Higher Professional Education «Smolensk State Medical University» of Russian Ministry of Public Health, Smolensk, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2015;14(5):87-99.

Резюме.

В данной статье приведены данные лабораторных и клинических исследований. Проведено исследование микротвердости дентина по методике Виккерса в модификации С.М. Ремизова удаленных по медицинским показаниям интактных и депульпированных зубов, каналы которых были *in vivo* obturated gutta-percham pins by the method of lateral condensation, one paste (zinc oxide eugenol) and with the help of resorcinol-formalin method. The result showed a significant reduction in the hardness of dentin of pulpless teeth, especially when the sealing of canals had been performed with the use of zinc oxide eugenol paste. In the course of the laboratory study we determined a reliable decrease

Ключевые слова: микротвердость дентина, поверхностный герметик, конечно-элементный анализ, подготовка полости рта к протезированию.

Abstract.

This article presents the data from laboratory and clinical studies. Using the method of Vickers modified by S.M. Remizov we conducted a research of dentin microhardness of extracted due to medical indications intact and pulpless teeth, canals of which were obturated *in vivo* with gutta-percha pins by the method of lateral condensation with one paste (zinc oxide eugenol) and with the help of resorcinol-formalin method. The result showed a significant reduction in the hardness of dentin of pulpless teeth, especially when the sealing of canals had been performed with the use of zinc oxide eugenol paste. In the course of the laboratory study we determined a reliable decrease

in the permeability of the dentinal tubules on coating the inner walls of the tooth cavity and root canals after their drilling for the post stump inlay. For studying the firmness of the system «tooth-post stump inlay-cast crown» six mathematical models were designed with varying degree of the coronal portion destruction (the complete destruction and 1/2), the shape of the cervical part (ledge 135°, ledge 90°, without any ledge), the method of finite element analysis was applied. The dependence of ultimate construction firmness on the ledge type, the degree of stump destruction and the angle of inclination in vestibulooral or mesiodistal direction was established. On the basis of laboratory data the method to prepare teeth for fixed constructions with the application of surface sealant was developed. A clinical study was also conducted, it involved 100 patients with defects of hard tissues of the teeth and dentitions. 50 patients who made up the main group, underwent the treatment with the use of surface sealant, 50 patients out of the control group received the treatment without the use of surface sealant. As a result of clinical studies a low rate of complications and a better marginal seal of artificial crowns compared to the control group were identified.

Key words: dentin microhardness, surface sealant, finite element analysis, preparation of the oral cavity for prosthetics.

Несмотря на значительные успехи стоматологии при замещении дефектов зубов и зубных рядов за последние десятилетия, число неудач достаточно велико [1]. Наиболее распространенными причинами низкой эффективности протезирования штифтовыми конструкциями являются ошибки в выборе вида штифтовой конструкции, препарировании твердых тканей зуба, а также осложнения после эндодонтических вмешательств [2-5].

При подготовке опорных зубов к протезированию эндодонтические вмешательства обусловлены осложнениями кариеса (санация полости рта) или необходимостью их депульпации (специальная подготовка) [6, 7]. Последнее должно проводиться по строгим показаниям [8, 9].

Депульпирование ведет к снижению твердости зубов и устойчивости к жевательной нагрузке [10, 11]. Так, создание адекватного доступа к корневым каналам сопровождается значительным нарушением архитектуры зуба [12], а удаление сосудисто-нервного пучка приводит к значительному увеличению проницаемости твердых тканей [13]. Кроме того, воспалительный процесс в пульпе зуба сопровождается активизацией кислотообразования, что приводит к деминерализации дентина, дегидратации органической матрицы с дальнейшей ее денатурацией [3]. Поэтому необходимо использовать методы и средства, стабилизирующие структуру дентина [10]. Мы считаем эту задачу весьма актуальной, так как после удаления сосудисто-нервного пучка внутренняя поверхность дентина корневых каналов и культей препарированных зубов легко подвергается бактериальной инвазии [13]. Защитить дентин позволяет относительно новый класс материалов - поверхностные герметики [14].

По данным ряда авторов [2, 15, 16], следует обратить особое внимание на адекватность методов замещения дефектов твердых тканей зубов, так как неправильная методика при восстановлении коронковой части приводит к значительной потере качественно эндодонтически вылеченных зубов в отдаленные сроки.

Цель исследования - улучшение результатов ортопедического лечения пациентов несъемными протезами путем совершенствования методов подготовки опорных зубов.

Материал и методы

Для достижения цели проведены лабораторные и клинические исследования.

В лабораторном исследовании микротвердости дентина выделили 2 группы удаленных по медицинским показаниям депульпированных зубов. В основную группу включили 90 свежееудаленных зубов по поводу осложненного кариеса, корневые каналы которых были запломбированы цинк-оксид-эвгенольной пастой (30), резорцин-формалиновой пастой (30), гуттаперчевыми штифтами методом латеральной конденсации (30). Группу сравнения (контрольную) составили 30 интактных зубов, удаленных по ортодонтическим показаниям. Твердость тканей зуба определяли по методике Виккерса в модификации С.М.Ремизова (1965).

Для исследования *in vitro* герметичности закрытия дентинных канальцев зубов после их препарирования под штифтовую культевую вкладку выделены следующие группы: основная группа – 30 зубов, каналы которых были запломбированы гуттаперчей с обработкой дентина поверхностным герметиком Seal&Protect (Dentsply) (рис. 1). Контрольная

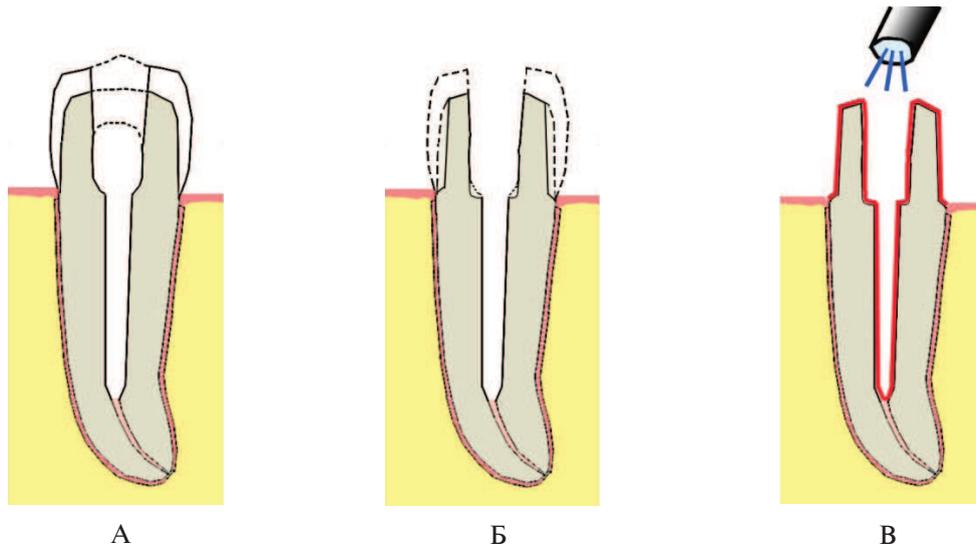


Рисунок 1 – Схематическое изображение подготовки зубов основной группы (с поверхностным герметиком): А - канал корня распломбирован на 2/3 длины корня инструментом Peeso Reamer до №4; Б - препарирование алмазным бором с созданием опорной площадки и уступа в пришеечной области; В - нанесение и полимеризация поверхностного герметика.

группа – 30 зубов, каналы которых были запломбированы гуттаперчевыми штифтами, но дентин зуба не покрывался поверхностным герметиком.

Изучение проницаемости дентина корня и культи проводилось путем погружения зубов основной и контрольной группы в 2% раствор метиленового синего. Через 24 часа получали продольные шлифы зубов в мезиодистальном направлении по ходу корневых каналов, оценивали проникновение красителя в дентинные каналы культи зуба.

Для проведения исследования напряженно-деформированного состояния системы «депульпированный зуб – штифтовая культевая вкладка – литая коронка» разработаны 6 математических моделей (рис. 2).

В моделях с полным разрушением коронковой части (модели 4, 5, 6) край коронки перекрывал твердые ткани на 0,8 мм (эффект обода). Конусность культей во всех моделях составила 2°. Компьютерное моделирование и прочностной анализ перечисленных математических моделей проведен на программном обеспечении ANSYS 14.5 при вертикальной нагрузке, а также при боковой нагрузке (от 5 до 45 градусов относительно вертикальной оси с шагом 5 градусов). Для расчета напряженно-деформированных состояний использовались данные о компонентах математических моделей (табл. 1).

На основании данных, полученных при лабораторных исследованиях нами предложена методика подготовки опорных зубов для изготовления штифтовых конструкций. Препарирование культи зуба после эндодонтической подготовки проводили алмазными борами с максимальным сохранением не пораженных кариесом тканей. В пришеечной области формировали уступ под углом 135° на 0,3-0,5 мм ниже десневого края.

Полость под вкладку формировали ящикообразной асимметричной формы, со сглаженными краями, без острых углов и переходов. Истонченные стенки культи зуба (менее 1 мм) иссекали, и в дальнейшем они перекрывались вкладкой. Корневой канал распломбировывали до 2/3 длины корня (но не менее 1/2), используя неагрессивный вращающийся инструмент типа Peeso Reamer размерами от самого малого – №1 до №4 таким образом, чтобы диаметр корневого канала не превосходил толщину стенок.

После препарирования зуба под штифтовую вкладку дентин корневого канала и культи зуба двукратно покрывали поверхностным герметиком Seal&Protect (Dentsply). Полость закрывали временной пломбой из масляного дентина либо изготавливали прямым методом временную коронку. На следующих этапах косвенным методом изготавливали штифтовую литую культевую вкладку и после ее фикс-

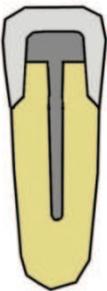
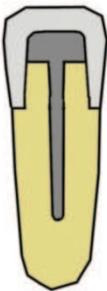
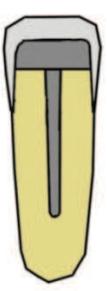
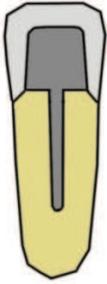
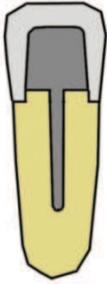
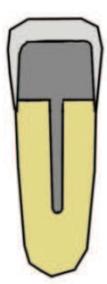
Вид уступа	Уступ 135°	Уступ 90°	Без уступа
Степень разрушения коронковой части			
Разрушение культи на 1/2 высоты	 Модель 1	 Модель 2	 Модель 3
Полное разрушение коронковой части зуба	 Модель 4	 Модель 5	 Модель 6

Рисунок 2 – Схемы математических моделей для изучения напряженно-деформированного состояния при различных вариантах препарирования культи.

Таблица 1 – Значения твердости, модуля упругости (эластичности), коэффициента Пуассона для дентина и сплава КХС, используемые в исследовании

Материал	Твердость, кг/мм ²	Модуль упругости (эластичности) Юнга, ГПа	Коэффициент Пуассона
Дентин зуба	60	10,00	0,31
Сплав КХС*	390	225	0,35

Примечание: * – Кобальто-хромовый сплав «Целлит К», данные производителя.

сацией проводили изготовление одиночных коронок или мостовидных протезов. Клинико-лабораторные этапы представлены на примере лечения пациента М. (рис. 3-7).

Объектом клинического исследования стали 2 группы пациентов:

1) Основная группа – 50 пациентов с дефектами зубов и зубных рядов, которым подготовка опорных зубов проводилась по описанной выше методике с использованием поверхностного герметика.

2) Контрольная группа – 50 пациентов, которым культи опорных зубов восстанавливали штифтовыми культевыми вкладками с последующим покрытием металлокерамическими или литыми коронками, но подготовка зубов проводилась без использования поверхностного герметика.

На контрольных осмотрах через 6, 12, 24, 36 месяцев после фиксации оценивали наличие жалоб, проводили основные (осмотр, зондирование, перкуссия) и дополнительные



А

Б

В

Рисунок 3 – Зубные ряды верхней и нижней челюсти пациентки М. до лечения (фото в зеркало) – наблюдается нарушение краевого прилегания композитных пломб на зубах 3.6, 4.6 (А); прицельные рентгеновские снимки зубов 3.6. (Б) и 4.6 (В) до ортопедического лечения.



А

Б

В

Рисунок 4 – Зубы 3.6, 4.6 отпрепарированы под штифтовые культевые вкладки (А), нанесение поверхностного герметика на стенки полости зуба и корневых каналов (Б); разборные штифтовые культевые вкладки припасованы на гипсовой модели (В).



А

Б

Рисунок 5 – Зубы 3.6 и 4.6 отпрепарированы под металлокерамические коронки (А), ретракция десневого края при помощи нити (фото в зеркало).



А

Б

В

Рисунок 6 – Металлокерамические коронки на зубы 3.6, 4.6 припасованы на модели нижней челюсти (Б), гипсовые культы отпрепарированных зубов 4.6 (А) и 3.6 (В).



Рисунок 7 – Металлокерамические коронки на зубы 3.6, 4.6 после постоянной фиксации.

(рентгенография – по показаниям) методы обследования, фиксировали осложнения после проведенного ортопедического лечения пациентов основной и контрольной группы, таких как: обострение хронического периодонтита, хронический гранулематозный и гранулирующий периодонтит, кистогранулема, кариес корня, расцементировка ортопедической конструкции, перелом корня, перфорация корня.

Оценивали краевую адаптацию изготовленных конструкций непосредственно во время припасовки конструкций, через 6, 12 и 24 месяца после завершения лечения, используя критерии качества, разработанные А.Н. Ряховским и М.М. Антонином (2005) [17, 18].

Для оценки качества проведенных эндодонтических вмешательств перед ортопедическим лечением, а также состояния периапикальных тканей и твердых тканей корня зуба, покрытого коронкой, в пришеечной части после проведенного лечения, наличия скрытых кариозных полостей проводили прицельные внутриротовые и панорамные рентгеновские снимки.

Оценку достоверности различий показателей в основной и контрольной группах проводили с установлением t-критерия Стьюдента

в случаях, когда данные исследования подчинялись закону нормального распределения Гаусса (критерий Шапиро-Вилкса, $p < 0,05$). В работе также использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок в случаях, когда данные исследования не соответствовали нормальному закону распределения. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Microsoft Office Excell 2007, StatSoft Statistica v 10 для Windows 7.

Результаты и обсуждение

Микротвердость дентина в различных зонах депульпированных зубов представлена в таблице 2. Анализируя данные, можно сказать, что твердость интактных зубов по сравнению с депульпированными выше во всех зонах измерений ($p < 0,01$). Средняя микротвердость дентина выше при пломбировании его гуттаперчевыми штифтами методом латеральной конденсации, нежели при пломбировании резорцин-формалиновой пастой ($p < 0,05$) и цинк-оксид-эвгеноловой пастой ($p < 0,01$). В то же время, сравнивая среднюю микротвердость

Таблица 2 – Микротвердость дентина в зависимости от метода пломбирования корневых каналов (кг/мм²)

Твердость в исследуемой зоне зуба / Метод пломбирования	Дентин коронки	Дентин пришеечной области	Дентин средней трети корня	Дентин апикальной трети корня	Средняя твердость дентина (с учетом всех зон)
Цинк-оксид-эвгеноловая паста	95,1±2,4	95,1±2,7	98,3±7,8	70,9±3,5	89,9±4,1
Резорцин-форма-линовая паста	100,2±4,8	92,2±7,0	109,9±5,4	81,6±6,7	96,0±5,9
Гуттаперчевые штифты (метод латеральной конденсации)	105,1±0,5	96,3±0,6	100,1±1,1	89,9±1,4	99,5±0,9
Интактные зубы	120,1±2,7	98,2±4,8	113,6±5,5	93,1±4,9	102,9±2,6

интактных зубов и депульпированных, каналы которых запломбированы гуттаперчевыми штифтами методом латеральной конденсации, установлено, что данный показатель выше в интактном дентине, однако различие статистически недостоверно ($p > 0,05$).

Таким образом, после депульпирования происходит снижение средней по всем зонам твердости по сравнению с интактным зубом: при пломбировании каналов гуттаперчевыми штифтами методом латеральной конденсации – на 3,43%, при применении резорцин-формалинового метода – 6,93%, при пломбировании каналов цинкоксидэвгеноловой пастой – 13,03%.

Результаты лабораторного исследования проникновения красителя в дентин в различных зонах зуба в основной (при использовании поверхностного герметика) и контрольной группе (без использования поверхностного герметика) представлены в таблице 3. При анализе проникновения красителя в дентин депульпированных зубов выявлено, что окрашивание дентина зубов основной группы (подготовка проводилась с применением по-

верхностного герметика) встречалось значительно реже, чем в контрольной группе (поверхностный герметик не применялся).

В зоне препарирования (рис. 8) окрашивание дентина зубов контрольной группы наблюдается в 100% случаев, тогда как в основной группе окрашивание в аналогичной зоне – в среднем лишь в 15% случаев ($p < 0,01$). В среднем по всем зонам окрашивание дентина зубов контрольной группы встречается на $60,00 \pm 4,35\%$ чаще, чем в основной.

Таким образом, после обработки внутренней поверхности дентина коронки и корня в зоне препарирования наблюдается достоверное снижение проникновения красителя в дентинные каналы. В клинической практике это приведет к снижению проникновения в дентинные каналы микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности.

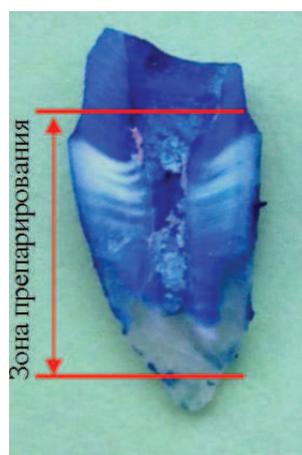
Для оценки прочности системы «зуб-штифтовая культевая вкладка-литая коронка» нами использован метод компьютерного моделирования и конечно-элементный анализ. Числовые значения предельной прочности и запаса прочности при нагрузке в 200

Таблица 3 – Частота окрашивания дентина зубов в исследуемых зонах при различных способах подготовки зуба

	Основная группа, %	Контрольная группа, %
Дентин культи	$5,0 \pm 0,5$	$100,0 \pm 0,0$
Дентин пришеечной и средней трети корня	$25,0 \pm 6,3$	$100,0 \pm 0,0$
Дентин апикальной трети корня	$30,0 \pm 7,1$	$40,0 \pm 5,6$
Средняя по всем зонам	$20,0 \pm 5,1$	$80,0 \pm 5,2$



А



Б

Рисунок 8 – Шлифы зубов после проведения окрашивания: наблюдается окрашивание дентина в области шейки зуба основной группы (А), дентина культи, пришеечной и средней трети корня зуба (зона препарирования) контрольной группы (Б).

ньютон (Н) заносили в таблицы, которые, для большей наглядности и удобства анализа, представлены в виде диаграмм 1-5.

Предельная прочность всех моделей (независимо от способа препарирования пришеечной части и степени разрушения культи зуба) зависит от угла наклона как в вестибулооральном, так и мезиодистальном направлениях (диаграммы 1, 2).

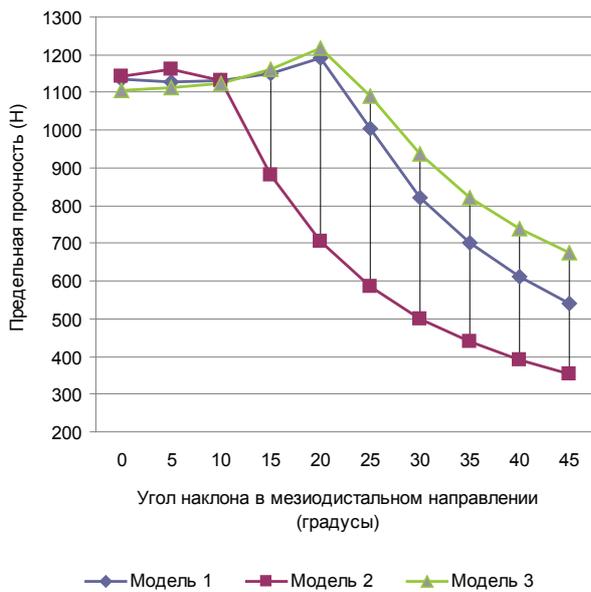


Диаграмма 1 – Предельная прочность моделей 1, 2, 3 в зависимости от наклона в мезиодистальном направлении.

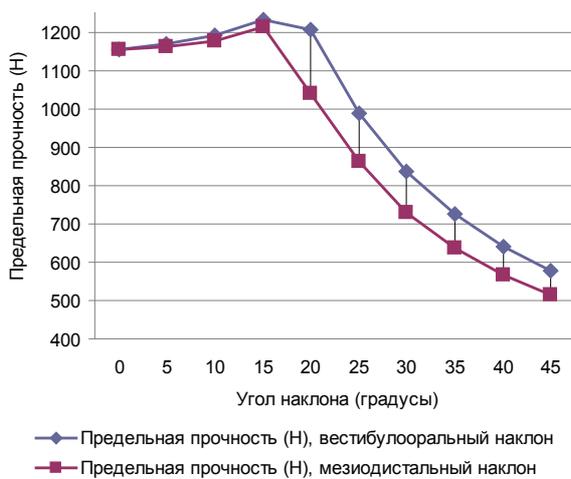


Диаграмма 3 – Предельная прочность модели 4 в зависимости от направления наклона в вестибулооральном и мезиодистальном направлении.

Вестибулярный или оральный наклон системы «зуб – штифтовая культевая вкладка – коронка» более 20° показал снижение предельной прочности для всех моделей в среднем на $455,33 \pm 17,4$ Н по сравнению с нулевым наклоном (диаграмма 3).

При мезиальном или дистальном наклоне зуба в таких же пределах предельная прочность системы уменьшалась в среднем

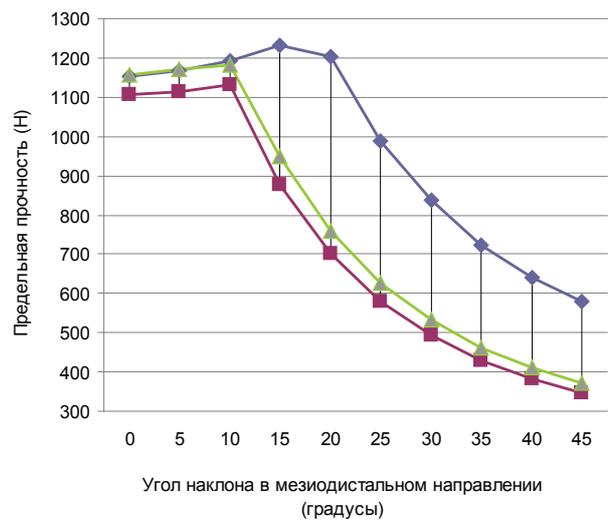


Диаграмма 2 – Предельная прочность моделей 4, 5, 6 в зависимости от наклона в мезиодистальном направлении.

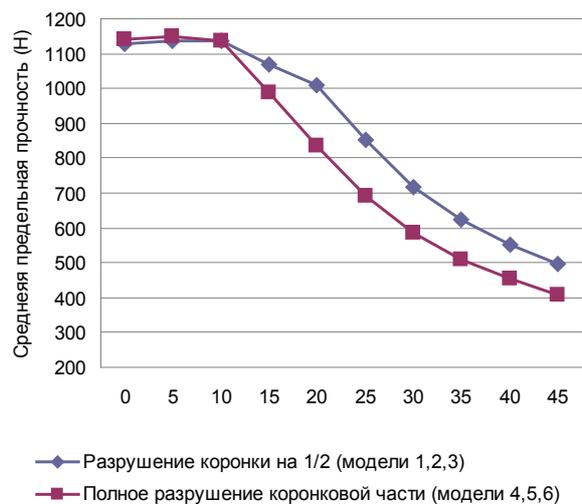


Диаграмма 4 – Среднее значение предельной прочности моделей 1, 2, 3 (разрушение коронки на 1/2) и моделей 4, 5, 6 (полное разрушение коронки) в зависимости от угла наклона.

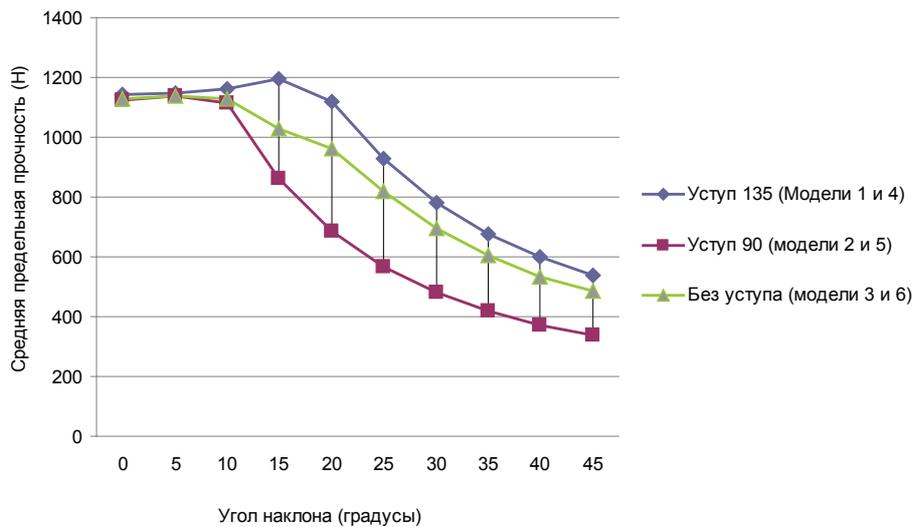


Диаграмма 5 – Средняя предельная прочность моделей с уступом 135°, 90° и без уступа в зависимости от угла наклона.

на $521,94 \pm 20,84$ Н в сравнении с предельной прочностью при вестибулооральном наклоне ($p < 0,01$). Последнее связано с тем, что за основу моделей взят премоляр нижней челюсти, в котором размер корня в вестибулооральном направлении больше, чем в мезиодистальном. Дальнейшее увеличение угла наклона моделей до 45 градусов снижало прочность системы от $20,3 \pm 4,3\%$ до $60,9 \pm 6,7\%$ от максимального значения предельной прочности ($p < 0,05$).

Средняя предельная прочность моделей с полным разрушением коронковой части зуба (модели 4, 5, 6) при угле наклона от 0 до 10 градусов (диаграмма 4) практически не отличается от таковой при разрушении коронковой части зуба на 1/2 (модели 1, 2, 3). При увеличении угла наклона предельная прочность моделей 4, 5, 6 снижается в среднем на $9,47 \pm 2,20\%$ по отношению к предельной прочности моделей 1, 2, 3 ($p < 0,01$).

Наиболее эффективным методом, вне зависимости от степени разрушения твердых тканей зуба, является формирование культи опорного зуба с круговым уступом под углом 135° в пришеечной части и перекрытием краем покрывной коронки границы «культя – ткани зуба» (диаграмма 5). Предельная прочность системы при такой подготовке на $22,66 \pm 3,41\%$ и $8,44 \pm 2,64\%$ выше, чем при создании уступа 90° или без уступа соответственно ($p < 0,05$). Это можно объяснить формой уступа, благодаря которой при таком наклоне нагрузка эффективно распределяется на культю

зуба. Относительно моделей 1 и 4 предельная прочность моделей 3, 6 (без уступа) ниже на $8,22 \pm 1,26\%$ ($p < 0,05$), а моделей 2, 5 (уступ 90°) – на $23,58 \pm 2,17\%$ ($p < 0,01$).

При незначительном (0-10°) наклоне опорных зубов степень разрушения твердых тканей не влияет на изменение прочности пар моделей 1 и 4 (уступ 135°), 2 и 5 (уступ 90°), 3 и 6 (без уступа) (различия статистически недостоверны, $p > 0,05$). Однако с увеличением угла (15-45°) наклона пар моделей предельная прочность выше при разрушении культи на 1/2, чем при полном разрушении коронковой части зуба на $9,47 \pm 2,20\%$ ($p < 0,05$). Учитывая, что при функции жевания преобладают боковые нагрузки, более благоприятный прогноз с точки зрения механики будут иметь ортопедические конструкции, опирающиеся на больший объем дентина.

При анализе распределения максимального напряжения (Maximum Principal Stress) между элементами моделей установлено, что при нагрузке в 200 Н во всех моделях оно концентрировалось либо в середине штифта культевой вкладки, либо в пришеечной части искусственной коронки. Деформация (Total Deformation) элементов системы при небольшом наклоне зуба наблюдалась в искусственной коронке, а при увеличении угла наклона зуба – в области дентина шейки зуба (рис. 9, 10).

В рамках клинического исследования в общей сложности произведено обследование и лечение 100 пациентов с дефектами твердых

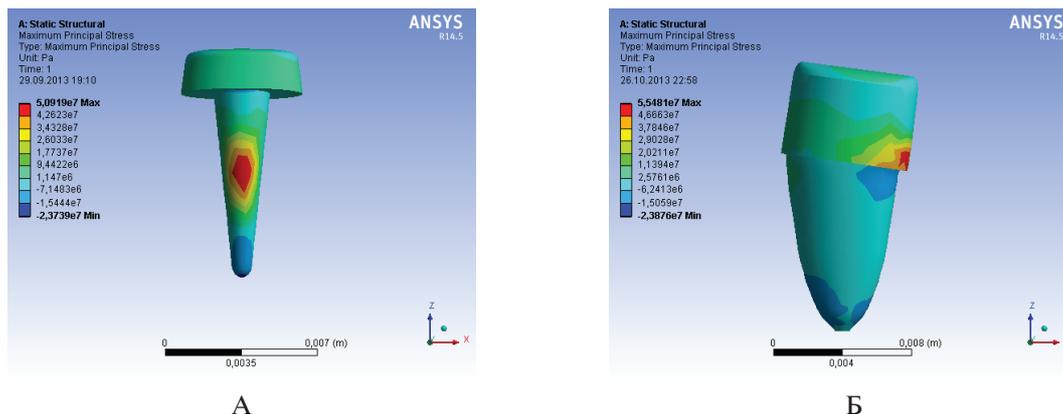


Рисунок 9 – Локализация максимального сжимающего усилия (красный цвет) при нагрузке в 200 Н в штифтовой культовой вкладке (модель 1) – А, в коронке (модель 6) – Б.

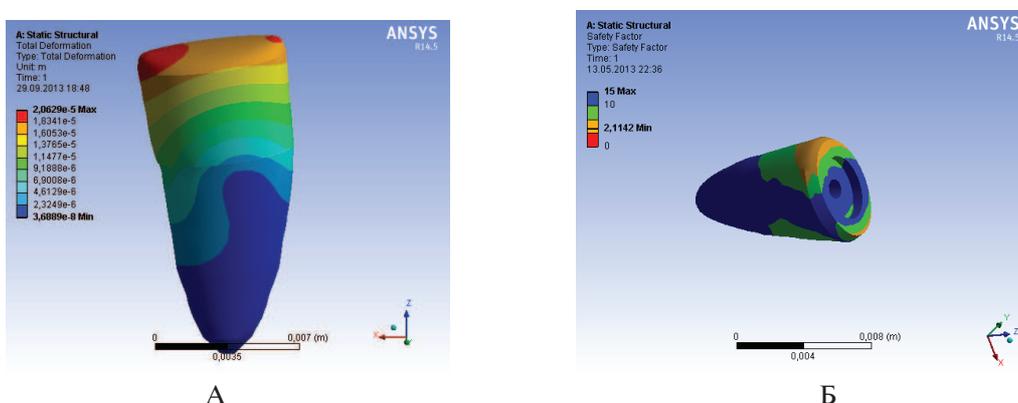


Рисунок 10 – Деформация в элементах модели 2 (наклон 15°) - А и модели 4 (наклон 45°) - Б.

Таблица 4 – Распределение по полу и возрасту пациентов основной и контрольной группы

Пол, возраст \ Группа	Основная группа	Контрольная группа
Мужчины	12 (24%)	16 (32%)
Женщины	38 (76%)	34 (68%)
Средний возраст	42	45

тканей зубов и зубных рядов. Распределение пациентов основной и контрольной группы по полу и возрасту представлено в таблице 4.

Различия по полу и возрасту в основной и контрольной группе до начала клинического исследования не значимы (критерий U-Манна-Уитни для независимых выборок, $p > 0,05$).

В основную группу вошли 38 женщин и 12 мужчин, средний возраст – 42 года, которым изготовлено 26 одиночных металлокерамических коронок, 31 металлокерамический мостовидный протез. Всего зубов 97. В качестве исследуемых были зубы различной групповой принадлежности: резцы -28, клыки -14, премоляры -28, моляры -27.

В контрольную группу включены 34 женщины и 16 мужчин, средний возраст – 45 лет, которым изготовлено 24 одиночных металлокерамических коронок и 37 мостовидных металлокерамических протезов. Опорных зубов – 105, из них: резцы – 31, клыки – 12, премоляры – 36, моляры – 26.

Результаты определения краевого прилегания искусственных коронок к культам опорных зубов по методике А.Н. Ряховского и М.М. Антоника (2005) у пациентов основной и контрольной группы представлены в таблицах 5 и 6 соответственно.

Анализируя данные, представленные в таблицах 5, 6, можно отметить, что через 6

Таблица 5 – Оценка краевого прилегания искусственных коронок у пациентов основной группы в ближайшие и отдаленные сроки после лечения

Коды \ Сроки наблюдения	0	6	12	24
А (хорошо)	71 (73,2%)	71 (73,2%)	65 (67,0%)	61 (62,9%)
В (удовлетворительно)	26 (26,8%)	26 (26,8%)	32 (33,0%)	34 (35,1%)
С (неудовлетворительно)	0	0	0	2 (2,0%)
Д (неприемлемо)	0	0	0	0

Таблица 6 – Оценка краевого прилегания искусственных коронок у пациентов контрольной группы по окончании протезирования и в отдаленные сроки

Коды \ Сроки наблюдения	0	6	12	24
А (хорошо)	76 (72,4%)	75 (71,4%)	68 (64,8%)	63 (60,0%)
В (удовлетворительно)	29 (27,6%)	30 (28,6%)	36 (34,2%)	39 (37,1%)
С (неудовлетворительно)	0	0	1 (1%)	3 (2,9%)
Д (неприемлемо)	0	0	0	0

Таблица 7 – Распределение осложнений в основной и контрольной группах в отдаленные сроки

Осложнение \ Группа	Через 24 месяцев		Через 36 месяцев	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Кариес опорного зуба	0	2 (1,90%)	0	4 (3,80%)
Гранулирующий и гранулематозный периодонтит, обострение хронического периодонтита	1 (1,03%)	3 (2,86%)	2 (2,06%)	5 (4,76%)
Отлом части корня или культы, перелом корня	1 (1,03%)	2 (1,90%)	1 (1,03%)	5 (4,76%)
Все осложнения	2 (2,06%)	7 (6,66%)	3 (3,09%)	14 (13,32%)

месяцев после фиксации 100% конструкций не требовали замены как в основной, так и в контрольной группах (оценки А и В), однако краевое прилегание ухудшалось (уменьшилось количество оценок А и увеличилось количество оценок В). Однако через 12 и 24 мес. после протезирования появились отметки С (неудовлетворительно – заменить в плановом порядке) в контрольной группе (2,9%), а потом и в основной группе через 24 мес. (2,0%).

Распределение осложнений в основной и контрольной группах представлены в таблице 7.

Анализируя данные в таблице, можно сказать, что предложенная методика подготовки опорных зубов с применением поверхностного герметика с учетом формы культы и угла наклона коронковой части при ортопеди-

ческом лечении пациентов несъемными протезами позволяет значительно снизить вероятность таких осложнений, как кариес опорного зуба, перелом корня и развитие деструктивных форм периодонтитов.

При проведении обработки полученных результатов различие уровней осложнений в основной и контрольной группах через 3 года после фиксации ортопедических конструкций статистически достоверно ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, успех лечения пациентов с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов зависит от множества факторов, самыми важными из которых, по нашему мне-

нию, являются качественное эндодонтическое лечение, максимальное сохранение твердых тканей зуба, устранение таких неблагоприятных факторов, как значительный наклон зуба, достижение герметичности дентинных каналов (использование поверхностного герметика) и изготовление искусственных коронок с достаточным запасом прочности за счет формирования «эффекта обода» и уступа в пришеечной части в 135°.

Литература

1. Трезубов, В. Н. Клинические осложнения при протезировании несъемными конструкциями / В. Н. Трезубов [и др.] // Ин-т стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 40-43.
2. Арутюнов, А. С. Оптимизация восстановления зубов штифтовыми конструкциями : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / А. С. Арутюнов. – Москва, 2003. – 211 с.
3. Головкина, В. Ю. Вдосконалення терапевтичної і ортопедичної підготовки кореня при протезуванні хворих з відсутністю коронки зуба : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / В. Ю. Головкина ; Дніпропетр. держ. мед. акад. МОЗ України, Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2008. – 19 с.
4. Жулев, Е. Н. Металлокерамические протезы / Е. Н. Жулев // Н. Новгород : НГМА, 2005. – 288 с.
5. Жулев, Е. Н. Биомеханика металлокерамических мостовидных протезов при замещении малых дефектов боковых отделов зубных рядов / Е. Н. Жулев, О. В. Сулягина, Н. В. Леонтьев // Современ. технологии в медицине. – 2009. – № 2. – С. 36-40.
6. Барер, Г. М. Реакция тканей пародонта на пломбирование в эксперименте дефекта корня зуба различными материалами / Г. М. Барер, А. И. Воложин, М. И. Бойков // Стоматология. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 14-17.
7. Максимовский, Ю. М. Основные направления профилактики и лечения хронического воспаления в области периодонта / Ю. М. Максимовский, А. В.

- Митронин // Рос. стоматол. журн. – 2004. – № 1. – С. 16-19.
8. Депульпирование зубов в системе подготовки полости рта к протезированию – необходимость и/или ятрогенность? : (размышления и клиничко-лабораторное обоснование) / Н. Г. Аболмасов [и др.] // Ин-т стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 28-30.
9. Симановская, О. Е. Сохранение жизнеспособности пульпы опорных зубов при протезировании металлокерамическими протезами / О. Е. Симановская, К. А. Мокшин // Современ. ортопед. стоматология. – 2008. – № 10. – С. 44-45.
10. Гречишников, В. В. Анализ интенсивности типовых нарушений морфологии околокорневого периодонта при хроническом пульпите / В. В. Гречишников // Пародонтология. – 2008. – № 3. – С. 20-24.
11. Tang, W. Identifying and reducing risks for potential fractures in endodontically treated teeth / W. Tang, Y. Wu, R. J. Smales // J. Endod. – 2010 Apr. – Vol. 36, N 4. – P. 609-617.
12. Петрикас, А. Ж. Пульпэктомия : учеб. пособие для стоматологов и студентов / А. Ж. Петрикас. – 2-е изд. – Москва : Альфапресс, 2006. – 300 с.
13. Логинова, Н. К. Физиология эмали и дентина / Н. К. Логинова, А. Г. Колесник, В. С. Бартев // Стоматология. – 2006. – Т. 85, № 4. – С. 60-68.
14. Салова, А. В. Особенности эстетической реставрации в стоматологии : практ. рук. / А. В. Салова, В. М. Рехачев. – Санкт-Петербург : Человек, 2008. – 160 с.
15. Коледа, П. А. Опыт применения цельнокерамических реставраций на депульпированные зубы / П. А. Коледа, С. Е. Жолудев, И. Н. Кандоба // Ин-т стоматологии. – 2007. – № 2. – С. 50-52.
16. Marxkors, D. OptiPost – усовершенствованная система корневых штифтов / D. Marxkors, R. Marxkors, S. Neumeier // Новое в стоматологии. – 2004. – № 5. – С. 35-49.
17. Ряховский, А. Н. Система оценки и критерии качества протезирования искусственными коронками. Часть 1 / А. Н. Ряховский, М. М. Антоник // Клинич. стоматология. – 2005. – № 2. – С. 54-60.
18. Ряховский, А. Н. Системы оценки и критерии качества протезирования искусственными коронками. Часть 2 / А. Н. Ряховский, М. М. Антоник // Клинич. стоматология. – 2005. – № 3. – С. 54-59.

Поступила 19.05.2015
Принята в печать 08.10.2015

References

1. Trezubov VN, Sapronova ON, Kolesov OYu, Rozov RA, Petrakov DS, Kusevitsky LJa. Klinicheskie oslozhneniia pri protezirovanii nes"emnymi konstruktssiami [Clinical complications at a prosthetic repair by fixed designs]. In-t stomatologii. 2007;(3):40-3.
2. Arutiunov AS. Optimizatsiia vosstanovleniia zubov shtiftovymi konstruktssiami [Optimization of restoration of teeth bayonet designs]: dis. ... kand. med. nauk: 14.00.21. Moscow, RF; 2003. 211 p.
3. Golovkina VYu, Dnipropetr. derzh. med. akad.

- MOZ Ukraini, Nats. med. akad. pislidiplom. osviti im. P. L. Shupika. Vdoskonalennia terapeutichnoi i ortopedichnoi pidgotovki korenia pri protezuvanni khvorikh z vidsutnistiu koronki zuba [Improvement of therapeutic and orthopedic preparation of a root at a prosthetic repair of patients with lack of a crown of tooth]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.01.22. Kiev, Ukraine; 2008. 19 p.
4. Zhulev EN. Metallokeramicheskie protezy [Ceramic-metal prostheses]. N. Novgorod, RF: NGMA; 2005. 288 p.
5. Zhulev EN, Suliagina OV, Leontiev NV. Biomekhanika

- metallokeramicheskikh mostovidnykh protezov pri zameshchenii mal'nykh defektov bokovykh otdelov zubnykh riadov [A bodily machinery of ceramic-metal bridge-like prostheses at replacement of small defects of side departments of dentitions]. *Sovrem. tekhnologii v meditsine*. 2009;(2):36-40.
6. Barer GM, Volozhin AI, Boykov MI. Reaktsiia tkanei parodonta na plombirovanie v eksperimente defekta kornia zuba razlichnymi materialami [Reaction of tissues of a parodont to sealing in experiment of defect of a fang various materials]. *Stomatologiya*. 2007;86(1):14-7.
 7. Maksimovsky YuM, Mitronin AV. Osnovnye napravleniia profilaktiki i lecheniia khronicheskogo vospaleniia v oblasti periodonta [The main directions of prophylaxis and treatment of a chronic inflammation in the field of a periodontium]. *Ros. stomatol. zhurn*. 2004;(1):16-9.
 8. Abolmasov NG, Abolmasov NN, Kovalkov VK, Massarsky IG, Serdiukov MS. Depul'pirovanie zubov v sisteme podgotovki polosti rta k protezirovaniu – neobkhodimost' i/ili iatrogeniia? : (razmyshleniia i kliniko-laboratornoe obosnovanie) [Depulpirovaniye of teeth in system of preparation of an oral cavity for a prosthetic repair – need and/or a yatrogeniya?: (reflections and kliniko-laboratory justification)]. *In-t stomatologii*. 2012;(2):28-30.
 9. Simanovskaya OE, Mokshin KA. Sokhranenie zhiznesposobnosti pul'py opornykh zubov pri protezirovanii metallokeramicheskimi protezami [Conservation of viability of a pulp of basic teeth at a prosthetic repair by ceramic-metal prostheses]. *Sovrem. ortoped. stomatologiya*. 2008;(10):44-5.
 10. Grechishnikov VV. Analiz intensivnosti tipovykh narushenii morfologii okolokornevogo periodonta pri khronicheskom pul'pite [The analysis of intensity of sample disturbances of morphology of an okolokornevy periodontium at a chronic pulpitis]. *Parodontologiya*. 2008;(3):20-4.
 11. Tang W, Wu Y, Smales RJ. Identifying and reducing risks for potential fractures in endodontically treated teeth. *J Endod*. 2010 Apr;36(4):609-17.
 12. Petrikas AZh. Pul'pektomiia [Pulpectomy]: ucheb. posobie dlia stomatologov i studentov. 2-e izd. Moscow, RF: Al'fapress; 2006. 300 p.
 13. Loginova NK, Kolesnik AG, Bartenev VS. Fiziologiya emali i dentina [Physiology of an enamel and dentine]. *Stomatologiya*. 2006;85(4):60-8.
 14. Salova AV, Rekhachev VM. Osobennosti esteticheskoi restavratsii v stomatologii [Features of esthetic restoration in an odontology]: prakt. ruk. Saint-Petersburg, RF: Chelovek; 2008. 160 p.
 15. Koleda PA, Zholudev SE, Kandoba IN. Opyt primeneniia tsel'nokeramicheskikh restavratsii na depul'pirovannye zuby [Experience of application the tsel'nokeramicheskikh of restorations on depulpirovanny teeth]. *In-t stomatologii*. 2007;(2):50-2.
 16. Marxkors D, Neumeyer S. OptiRost – usovershenstvovannaia sistema kornevykh shtiftov [OptiPost – advanced system of root pegs]. *Novoe v stomatologii*. 2004;(5):35-49.
 17. Riakhovskiy AN, Antonik MM. Sistema otsenki i kriterii kachestva protezirovaniia iskusstvennymi koronkami. Chast' 1 [System of an assessment and criteria of quality of a prosthetic repair by artificial crowns. Part 1]. *Klin. stomatologiya*. 2005;(2):54-60.
 18. Riakhovskiy AN, Antonik MM. Sistema otsenki i kriterii kachestva protezirovaniia iskusstvennymi koronkami. Chast' 2 [System of an assessment and criteria of quality of a prosthetic repair by artificial crowns. Part 2]. *Klin. stomatologiya*. 2005;(3):54-59.

Received 19.05.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Массарский И.Г. – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация;

Аболмасов Н.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация;

Адаева И.А. – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация;

Ковальков В.К. – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация;

Соловьев А.А. – к.м.н., ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация;

Статенина Е.А. – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация;

Адрес для корреспонденции: Российская Федерация, 214019, г. Смоленск, пр. Гагарина, 27а, ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии. E-mail: dr.lynx@km.ru – Массарский Иван Григорьевич.

© КОРЕНЕВСКАЯ Н.А., 2015

МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ УСТОЙЧИВОСТИ ПЕРИОДОНТА И ЭМАЛИ ЗУБОВ К ХРОНИЧЕСКОМУ СТРЕССОВОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Н.А. КОРЕНЕВСКАЯ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 100-107.

MECHANISMS OF INCREASING THE RESISTANCE OF TEETH PERIODONTIUM AND ENAMEL TO CHRONIC STRESS EXPOSURE BY MEANS OF IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES

N.A. KORENEVSKAYA

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):100-107.

Резюме.

Известно, что одним из важнейших системных факторов, вызывающих развитие стоматологической патологии, является воздействие на организм стрессовых факторов. Вместе с тем, установлено, что йодсодержащие гормоны щитовидной железы имеют важное значение в приспособлении организма к острому действию стрессоров наряду с гормонами симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреноркортикальной систем. Однако до сих пор отсутствуют исследования, раскрывающие механизмы действия йодсодержащих тиреоидных гормонов, повышающего устойчивость тканей ротовой полости при стрессовых воздействиях, особенно хронических, наиболее часто встречающихся в жизни современного человека. В опытах на 684 половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар массой 200-250 г и на основании анализа литературных источников установлены механизмы повышения йодсодержащими тиреоидными гормонами устойчивости периодонта и эмали зубов к хроническому стрессовому воздействию: ограничение процессов перекисного окисления липидов в периодонте (в результате стимуляции активности антиоксидантных ферментов), снижение интенсивности общего адаптационного синдрома (ограничивает повреждающее действие избытка гормонов стресса, имеющего существенное значение в генезе стрессорных изменений околозубных тканей) и повышение общей резистентности организма, а также нормализация баланса протеиназы/ингибиторы, стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на гемодинамику, иммунную систему организма, секреторную функцию слюнных желез, ограничение резорбции костной ткани.

Ключевые слова: стресс, периодонт, эмаль зубов, тиреоидные гормоны.

Abstract.

It is known that stress exposure is one of the most important systemic factors causing dental diseases development. At the same time iodine-containing thyroid hormones along with the sympatho-adrenal and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical systems hormones have been found to play an important role in an organism's adaptation to acute stress exposure. However, up to now there are no researches concerning the mechanisms of increasing periodontium and tooth enamel stability to chronic stress exposure. In experiments on 684 adult male Vistar rats with the mass of 200-250g and on the basis of literature sources analysis mechanisms of increasing periodontium and tooth enamel stability to chronic stress exposure have been established: restriction of lipid peroxidation processes in periodontium (by stimulating the activity of antioxidant enzymes), the decrease of the intensity of the stress response, the improving of overall stability of the body, as well as proteinases / inhibitors balance normalization, stimulating influence of thyroid hormones on hemocirculation, the immune system, the secretory function of salivary glands and limitation of bone tissue resorption.

Key words: stress, periodontium, teeth enamel, thyroid hormones.

Стоматологические заболевания широко распространены среди населения всего мира. Согласно последним эпидемиологическим данным ВОЗ, ими страдают почти 100% взрослого населения. Болезни ротовой полости часто имеют хроническое течение, могут быть причиной развития патологии внутренних органов [1], обмена веществ, приводят к аллергическим реакциям, снижению работоспособности, потере зубов, что в значительной степени снижает качество жизни человека.

В настоящее время существует множество теорий, объясняющих появление стоматологических заболеваний. В частности, описано более 400 теорий возникновения кариеса. Среди факторов, приводящих к развитию патологии периодонта, наиболее часто указывают алиментарные, нервно-трофические, сосудистые, эндокринные расстройства, а также местные факторы. Однако ни одна из существующих теорий не даёт полного представления об этиологии и патогенезе заболеваний полости рта.

Установлено, что одним из важнейших системных факторов, вызывающих развитие стоматологической патологии, является воздействие на организм стрессовых факторов. По результатам анализа, проведенного Американской академией периодонтологии, в котором учитывались данные исследований, опубликованных в период с 1990 по 2006 год, в большинстве случаев была выявлена прямая взаимосвязь между развитием болезней периодонта и состоянием хронического стресса у человека. Показано также, что стрессовые воздействия способствуют возникновению и развитию кариозных поражений зубов [2].

Вместе с тем, известно, что йодсодержащие гормоны щитовидной железы имеют важное значение в приспособлении организма к острому действию стрессоров наряду с гормонами симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной систем [3]. Так, показано, что йодсодержащие тиреоидные гормоны (ЙТГ) предохраняют интактное, гипертрофированное и пережившее инфаркт сердце от стрессорных нарушений его ультраструктуры, сократительной функции, коронарного кровообращения.

Однако до сих пор отсутствуют исследования, раскрывающие механизмы действия ЙТГ, повышающего устойчивость тканей ро-

товой полости при стрессовых воздействиях, особенно хронических, наиболее часто встречающихся в жизни современного человека.

Цель настоящего исследования – на основании собственных данных и обзора литературных источников установить возможные механизмы защитного действия ЙТГ в отношении тканей периодонта и эмали зубов при хроническом стрессовом воздействии (ХСВ).

Материал и методы

Работа выполнена в осенне-зимний период на 684 половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар массой 220 – 260 г, разделенных на 19 групп по 36 особей в каждой.

В качестве модели ХСВ использовали краудинг стресс (стресс перенаселенности) [Н.А. Кириллов, А.Т. Смородченко, 1999] - содержание животных по 18 особей в клетках размером 20x30x40 см в течение 1, 2 и 3 месяцев.

Изменение тиреоидного статуса достигалось, с одной стороны, путем снижения уровня йодтиронинов в крови в результате введения мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней), а с другой, его повышения до верхних границ физиологических колебаний посредством введения L-тироксина (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) в малых дозах (от 5,0, до 8,0 мкг на кг массы в течение 28 дней). Затем до окончания эксперимента указанные препараты вводили в половинной дозе. Введение осуществляли внутривентрикулярно в 1% крахмальном клейстере с помощью специального зонда. Для исключения влияния на изучаемые параметры самой процедуры введения препаратов контрольные крысы, также как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали крахмальный клейстер тем же образом и в течение такого же срока. Интактные крысы и крысы, получавшие крахмальный клейстер, содержались по 6 особей в клетках.

Для выяснения механизмов влияния ЙТГ на устойчивость тканей ротовой полости при ХСВ исследовали процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в периодонте, интенсивность общего адаптационного синдрома (ОАС) и общую резистентность организма.

ПОЛ изучали по изменениям концентрации его продуктов (диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА)) и скорости; уровень антиоксидантной защиты – по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ). Содержание ДК определяли по И.Д. Стальной (1977), МДА и скорость ПОЛ – по И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977), активность СОД – по R. Fried (1975), КАТ – по Баху [С.Д. Балаховский, И.С. Балаховский, 1953].

Интенсивность ОАС оценивали по изменениям относительной массы надпочечников (ОМН), селезенки (ОМС), тимуса (ОМТ), по сдвигам концентрации глюкозы, общего белка, липидов, кортикостероидов (К) и инсулина (И) в крови. По соотношению уровней К и И рассчитывали кортикостероид/инсулиновый (К/И) коэффициент, отражающий напряженность компенсаторных механизмов [Л.Е. Панин, 1983]. Животных умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом. Органы-маркеры стресса извлекали сразу после забоя, освобождали от окружающих тканей и взвешивали. Относительную массу рассчитывали как отношение абсолютной массы органов к массе тела. Содержание глюкозы в сыворотке крови изучали по ортотолуидиновой реакции, белка – по О.Н. Lowry, общих липидов – по сульфифосфованилиновой реакции.

Концентрацию тиреотропного гормона, ЙТГ, И и К в крови определяли радиоиммунологическим методом, используя наборы реактивов ИРМА-ТТГ-СТ, РИА-Т3-СТ, РИА-Т4-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси), RIA FT3, RIA FT4 (IMMUNOTECH, A Beckman Coulter Company, Чехия), рио-ИНС-ПГ-125I и РИА-КОРТИЗОЛ-СТ (Институт биоорганической химии НАН Беларуси).

Для оценки общей резистентности организма изучали состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ), физическую выносливость и выживаемость животных. Для исследования изъязвления СОЖ определяли: тяжесть, частоту, множественность поражения. Рассчитывали язвенный индекс (ЯИ) как сумму тяжести, частоты и множественности поражения [С.Д. Гройсман, Т.Г. Каревина, 1982]. Физическую выносливость исследовали по времени плавания крыс с привязанным к основанию хвоста грузом, составлявшим 5% от массы тела.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft inc.) и Microsoft EXCEL (Microsoft inc.).

Для выяснения возможных механизмов повышения ЙТГ устойчивости периодонта и эмали зубов к ХСВ нами также был проведен анализ литературных источников: стоматологических журналов, диссертаций, авторефератов диссертаций, учебных пособий, монографий, интернет-ресурсов и др.

Результаты и обсуждение

На основании полученных данных нами сформулированы следующие механизмы защитного действия ЙТГ в отношении тканей ротовой полости.

1. Ограничение интенсификации процессов ПОЛ в периодонте, чрезмерная активация которых является важным патогенетическим механизмом, ответственным за повреждение опорно-удерживающего аппарата зубов при стрессе [4]. Нами установлено, что ХСВ вызывало интенсификацию ПОЛ в периодонте (повышение концентрации ДК на 20, 44 и 67% ($p<0,05$) и МДА – на 24, 33 и 41% ($p<0,05$)), обусловленную увеличением скорости этого процесса – на 34, 53 и 75% ($p<0,05$) после 1, 2 и 3 месяцев. Активность СОД и КАТ в периодонте после 1 месяца стресса возрастала: на 21 и 20% ($p<0,05$), после 2 месяцев – незначительно уменьшалась – на 11 и 5% ($p<0,05$), после 3 месяцев, несмотря на нарастающую интенсификацию ПОЛ, падала более существенно – на 31 и 26% ($p<0,05$).

У крыс, стрессированных на фоне тиреостатика, наблюдался достоверно более выраженный ($p<0,05$) по сравнению с эутиреоидными животными прирост концентрации продуктов и скорости ПОЛ (после 1, 2 и 3 месяцев ХСВ увеличение концентрации ДК по отношению к группе «Мерказолил» составило 36, 69 и 54% ($p<0,05$); МДА – 30, 44 и 37% ($p<0,05$); скорости ПОЛ – 40, 79 и 80% ($p<0,05$)). Введение L-тироксина лимитировало активацию ПОЛ при ХСВ, в результате чего уровень его продуктов был достоверно ниже ($p<0,05$), чем таковой у стрессированных эутиреоидных крыс (ДК – на 19, 24 и 37%; МДА – на 21, 14 и 28% после 1, 2 и 3 месяцев), как и скорость это-

го процесса (на 50% ($p < 0,05$) после 1 месяца, на 56% ($p < 0,05$) после 2 и 3 месяцев), а также обеспечивало более высокую ($p < 0,05$) активность антиоксидантных ферментов в периодонте по сравнению со стрессированными эутиреоидными животными (СОД – на 10, 31 и 30%, КАТ – на 10, 23 и 25% после 1, 2 и 3 месяцев ХСВ).

Антиоксидантное действие ЙТГ было показано и другими исследователями [5]. Оно может быть результатом геномного влияния йодтиронинов, приводящего к стимуляции синтеза белков, в том числе, возможно, обладающих антиоксидантной активностью – ферментных и неферментных, например, SH-содержащих. Кроме того, имеют значение повышение под воздействием Т4 содержания других неферментных антиоксидантов, в частности α -токоферола, витаминов А и Е, активности ферментов пентозного пути, приводящего к накоплению в клетках НАДФ·Н (необходим для образования восстановленной формы глутатионредуктазы и регенерации глутатионпероксидазы), а также непосредственные антиоксидантные свойства молекулы Т4 [6], мембранотропное действие ЙТГ, приводящее к уменьшению содержания основных субстратов ПОЛ – ненасыщенных жирных кислот и снижению индекса ненасыщенности мембранных липидов [7]. Важную роль играет и отмеченное выше стимулирующее влияние ЙТГ на синтез оксида азота, имеющего значение в регуляции ПОЛ, за счет повышения тироксином активности синтазы NO (пропилтиоурацил, напротив, уменьшает активность этого фермента) [8]. Возможно, нормализации свободнорадикального баланса способствует и ограничение снижения концентрации инсулина в крови при стрессе у получавших тироксин животных, поскольку этот гормон также обладает антиоксидантными свойствами, в частности, повышает активность КАТ [9].

2. Снижение напряженности ОАС, ограничивающее повреждающее действие избытка гормонов стресса, имеющего существенное значение в генезе стрессорных изменений околозубных тканей. ХСВ вызывало комплекс характерных для стресса изменений: увеличение ОМН на 57, 76 и 96% ($p < 0,05$), снижение ОМС на 23, 23 и 28% ($p < 0,05$), ОМТ – на 24, 29 и 41% ($p < 0,05$), сывороточной концентрации И – на 40, 80 и 89% ($p < 0,05$), а также повышение уровня К в крови на 97, 119 и 183% ($p < 0,05$), К/И

коэффициента – в 3,2; 5,0 и 7,2 раза, содержания общего белка – на 25, 32 и 37% ($p < 0,05$) и липидов – на 34, 35 и 47% ($p < 0,05$). Концентрация глюкозы возрастала после 1 и 2 месяцев стресса на 18 и 32% ($p < 0,05$), после 3 – падала на 41% ($p < 0,05$).

При ХСВ введение мерказолила предотвращало возрастание ОМН (0,17 (0,13; 0,20), 0,13 (0,10; 0,18) и 0,10 (0,09; 0,12) мг/г ($p < 0,05$)) и повышение концентрации К в крови (23,79 (23,17; 24,28), 23,42 (20,24; 26,28) и 21,04 (19,34; 23,27) нмоль/л ($p < 0,05$)) после 1, 2 и 3 месяцев, способствовало более выраженному по сравнению со стрессированными эутиреоидными крысами ($p < 0,05$) уменьшению ОМС и ОМТ. В результате ОМС была ниже на 11, 13 и 10% и ОМТ – на 27, 37 и 36%. Сывороточный уровень И также падал более значительно ($p < 0,05$) – на 21, 27 и 28%. Содержание белка в крови было ниже (56,50 (55,00; 58,00), 52,00 (50,00; 53,00), 49,50 (49,00; 51,00) г/л ($p < 0,05$)), как и глюкозы (2,87 (2,66; 2,99), 2,85 (2,24; 3,01), 2,16 (1,90; 2,35) ммоль/л ($p < 0,05$)), тогда как сывороточная концентрация общих липидов, напротив, – выше (9,11 (8,17; 9,19), 9,00 (8,87; 9,13), 9,54 (9,19; 9,55) г/л ($p < 0,05$)). К/И коэффициент возрастал менее значительно – в 2,6; 3,5 и 4,6 раза после 1, 2 и 3 месяцев ХСВ.

При ХСВ введение L-тироксина ограничивало изменение показателей, характеризующих напряженность ОАС. По отношению к их значениям у стрессированных крыс, не получавших L-тироксин, были ниже ($p < 0,05$): ОМН – на 29, 48 и 58%, концентрация в крови К – на 66, 89 и 151%, общего белка и липидов – на 24 и 29%, 27 и 29%, 27 и 32%. ОМС, ОМТ, сывороточный уровень И были, напротив, выше ($p < 0,05$) – на 14, 15 и 26%, на 5, 15 и 24%, на 10, 19 и 32% через 1, 2 и 3 месяца стресса. Содержание глюкозы в крови было ниже на 8 и 23% ($p < 0,05$) через 1 и 2 месяца и выше на 62% ($p < 0,05$) через 3 месяца. К/И коэффициент возрастал в 2,1; 2,3 и 3,3 раза после 1, 2 и 3 месяцев стресса.

Установлено, что ЙТГ ограничивают стрессовую реакцию как на её начальном этапе – активации симпатической нервной системы за счет стимуляции тормозных медиаторов головного мозга, так и на последующем – реакции «битвы-бегства», представляющей собой мобилизацию энергетических и пластических ресурсов для обеспечения ими адаптационных

реакций организма, - в связи со способностью повышать эффективность их использования, а также с установлением под влиянием йодтиронинов новых гормональных соотношений при стрессе. У животных, получавших тироксин, стрессовая реакция развивается при меньшем уровне К и, напротив, большем, - И, чем у не получавших. Это способствует восстановлению баланса между катаболическими и анаболическими процессами при стрессе.

Ограничение интенсивности стресс-реакции позволяет полагать, что йодсодержащие гормоны щитовидной железы переводят на качественно новый уровень работы систему, ответственную за адаптацию, - как в ее центральном звене, что проявляется снижением напряженности стресс-синдрома, так и в периферическом, что увеличивает устойчивость органов к избытку катехоламинов и повышает эффективность использования энергетических и пластических ресурсов, мобилизованных общим адаптационным синдромом, в тканях, непосредственно реализующих адаптационную реакцию.

3. Повышение общей устойчивости организма. ХСВ вызывало ulcerацию СОЖ с ЯИ 5,6; 6,8 и 8,0; уменьшение времени плавания с 11,28 (10,14; 12,22) до 7,05 (6,17; 7,55), 5,61 (4,78; 6,77) и 4,33 (4,01; 4,55) мин ($p < 0,05$); гибель 8,3; 13,9 и 33,3% крыс ($p < 0,05$) после 1, 2 и 3 месяцев.

Введение мерказолила способствовало более выраженному по сравнению со стрессированными эутиреоидными животными падению общей устойчивости организма при ХСВ: ulcerации СОЖ с ЯИ 8,7; 10,9 и 11,0 ($p < 0,05$); уменьшению времени плавания до 5,04 (4,19; 5,56), 4,06 (3,10; 4,56) и 2,90 (2,33; 3,11) мин ($p < 0,05$); гибели 16,7; 33,3% и 55,6% крыс ($p < 0,05$) после 1, 2 и 3 месяцев.

Введение L-тироксина в малых дозах минимизировало снижение времени плавания при стрессе (до 8,04 (7,33; 9,00), 8,06 (7,07; 9,09) и 7,72 (7,00; 8,12) мин ($p < 0,05$) после 1, 2 и 3 месяцев ХСВ), как и изъязвление СОЖ (до ЯИ 1,6; 2,2 и 2,9). Гибель животных составила 5,6; 8,3 и 13,9% ($p < 0,05$) после 1, 2 и 3 месяцев.

Обнаруженное нами защитное действие йодтиронинов в отношении СОЖ, повышение ими физической выносливости животных, снижение их гибели при хроническом стрессе может быть объяснено центральным действи-

ем ЙТГ, ограничивающим стресс-реакцию на уровне головного мозга, и периферическим, повышающим резистентность органов к стрессу.

Далее рассмотрим механизмы защитного эффекта ЙТГ в отношении тканей ротовой полости при ХСВ, вытекающие из анализа литературных данных.

1. Нормализация баланса протеазы / ингибиторы, нарушение которого также играет важную роль в развитии повреждений тканей маргинального периодонта при стрессе [10]. ЙТГ являются физиологическими модуляторами процессов протеолиза в клетках [11].

2. Стимулирующее влияние на гемоциркуляцию. Под влиянием ЙТГ за счет активации синтеза ДНК в капиллярах, происходит рост последних, связанный с ир-регуляцией мРНК основного фактора роста фибробластов и увеличением содержания этого белка, а также пролиферация венозных капилляров [12]. Избыток тиреоидных гормонов стимулирует рост артериол и капилляров, в то время как дефицит йодтиронинов приводит к прогрессирующей потере артериол у крыс. Тироксин повышает соотношение длины и объема артериол и капилляров. Кроме того, ЙТГ ингибируют киназу легких цепей миозина тромбоцитов, их агрегацию, вызываемую коллагеном, тормозят высвобождение серотонина из них [13]. У пациентов, страдающих первичным гипотиреозом, ухудшается состояние микроциркуляции и реология крови [14].

3. Стимуляция иммунной системы. Тироксин предотвращает уменьшение Т-клеточного лимфопролиферативного ответа при хроническом иммобилизационном стрессе у мышей [15]. Кроме того, он способствует обратному развитию вызванного таким стрессом роста лимфом, как и синтезу интерлейкина-2 и специфическому цитотоксическому ответу против опухолевых клеток. В эти процессы также вовлечены альфа и бета изоформы протеинкиназы С. Т.е. ЙТГ действуют преимущественно посредством модуляции Т-клеточного иммунитета, подавленного хроническим стрессорным воздействием [14]. В лимфоцитах мышей, подвергнутых хроническому умеренному стрессу, снижен Т-клеточный ответ на конканавалин А и фитогемагглютинин. При этом отмечается снижение уровней тироксина, трийодтиронина и, напротив, возрастание со-

держания кортикостерона в сыворотке крови. Уменьшение сывороточной концентрации тиреоидных гормонов пропилтиоурацилом приводит к негативным изменениям Т-клеточного ответа. В то же время заместительная терапия тироксином значительно улучшает его. Эти результаты свидетельствуют об отрицательном влиянии хронического стресса на тиреоидную функцию, что в свою очередь нарушает Т-клеточный ответ, и могут помочь выяснить физиологические механизмы, через которые стресс играет важную роль в этиологии многих болезней [16]. Введение тироксина приводит к возрастанию титра аллоантител на ранних стадиях аллоиммунизации у мышей, которым вводили аллогенные лимфоидные клетки, а также к стимуляции лимфоидной пролиферации *in vitro* в смешанной лимфоцитарной реакции. Снижение уровня ЙТГ в сыворотке крови, вызванное пропилтиоурацилом, наоборот, негативно модулирует клеточный и гуморальный аллоиммунные ответы. Т.е. антигенные стимулы повышают функцию щитовидной железы, что положительно влияет на иммунный ответ [17]. Таким образом, существуют тиреоид-иммунная взаимосвязь, интеграция между гипофизарно-тиреоидными гормонами и иммунными факторами, которые обеспечивают эффективность иммунного ответа, как связанного с тимусом, так и периферического. Это особенно важно для пациентов с хроническим маргинальным периодонтитом на фоне первичного гипотиреоза, у которых выявляются значительные нарушения иммунной системы в виде достоверного снижения фагоцитарной активности и показателей клеточного иммунитета, преимущественно за счет Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов, что свидетельствует о развитии вторичной иммунной недостаточности. Гипотиреоз снижает функциональные резервы клеток-эффекторов воспаления – нейтрофилов периферической крови у крыс с острой механической травмой десны, судя по более низким показателям спонтанного и индуцированного НСТ-тестов (спонтанный позволяет оценить кислородзависимую биоцидность нейтрофилов крови, индуцированный – функциональный резерв нейтрофилов) [18]. Тиреоидные гормоны оказывают противовоспалительное действие, регулируя функцию макрофагов [19].

4. Нормализующее влияние ЙТГ на се-

креторную функцию слюнных желез. Оно реализуется за счет индукции синтеза Na^+ - K^+ -АТФазы и изменения величины мембранного потенциала их клеток [20].

5. Ограничение резорбции костной ткани. ЙТГ оказывают прямое стимулирующее действие на синтез и секрецию костного белка, содержащего γ -карбоксиглутаминовую кислоту – чувствительный и специфический маркер минерального обмена в кости [21]. Тироксин способен непосредственно стимулировать остеобласты и остеокласты, а трийодтиронин – прямо индуцировать дифференцировку и активность остеобластов. Возможно и опосредованное действие ЙТГ на костную ткань. Как следует из наших результатов, тироксин ограничивает падение концентрации И и повышение содержания К в крови при стрессе. Вместе с тем известно, что И стимулирует синтез матрикса кости и необходим для нормальной минерализации последней, отчасти посредством увеличения концентрации инсулиноподобного фактора роста-1, тогда как глюкокортикоиды увеличивают резорбцию кости путем снижения всасывания Ca^{2+} в кишечнике, что сопровождается снижением секреции паратгормона, индуцируют апоптоз остеобластов и блокируют формирование кости. Кроме того, в механизм действия ЙТГ на костную ткань могут вовлекаться иммунные факторы, поскольку иммуносупрессивные циклоспорины А и В ингибируют изменения в костной ткани, вызванные тиреоидными гормонами. Уменьшение резорбтивных процессов в периодонте, вызванных действием механических сил ортодонтических аппаратов, у крыс, которым вводили тироксин в малых дозах – 5 мкг/кг в течение 12 дней, коррелировало с изменениями процессов моделирования кости за счет влияния тироксина на активность щелочной фосфатазы. Снижение резорбции корня было связано с локальным образованием трийодтиронина в результате дейодирования тироксина, поскольку активность 5'-дейодиназы у крыс, которым внутрибрюшинно вводили экзогенные тиреоидные гормоны в малых дозах – 4 мкг/кг Т4 или 400 нг/кг трийодтиронина, повышалась. Протекторный эффект малых доз ЙТГ проявлялся не только при резорбции корня зуба, вызванной ортодонтическим лечением, но и при возникшей спонтанно. С другой стороны, гипотиреоз значительно уве-

личивает потерю костной ткани при маргинальном периодонтите у крыс, вызванном наложением лигатуры, за счет увеличения числа клеток, участвующих в процессе резорбции.

Заключение

Таким образом, ЙТГ повышают устойчивость периодонта и эмали зубов к ХСВ за счет ограничения процессов ПОЛ в периодонте, снижения интенсивности ОАС и повышения общей резистентности организма, а также посредством нормализации баланса протеиназы/ингибиторы, стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на гемодинамику, иммунную систему организма, секреторную функцию слюнных желез, ограничения резорбции костной ткани.

Литература

1. Юдина, Н. А. Обоснование патогенетических механизмов взаимосвязи стоматологических и общих заболеваний / Н. А. Юдина // *Стоматол. журн.* – 2004. – № 2. – С. 16–19.
2. Шарпенак, А. Э. Роль нервного возбуждения в возникновении кариеса зубов / А. Э. Шарпенак, В. Р. Бобылева, Л. А. Горожанкина // *Стоматология.* – 1963. – № 3. – С. 7–10.
3. Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of specificity / K. Pacak [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 1998 Oct. – Vol. 275, N 4 (Pt. 2). – P. R1247–R1255.
4. Воскресенский, О. Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита / О. Н. Воскресенский, Е. Л. Ткаченко // *Стоматология.* – 1991. – № 4. – С. 5–10.
5. Божко, А. П. Ограничение стрессорной активации перекисного окисления липидов малыми дозами тиреоидных гормонов / А. П. Божко, И. В. Городецкая, А. П. Солодков // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1990. – Т. 109, № 6. – С. 539–541.
6. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – Москва : Наука, 1972. – 252 с.
7. Блюдзин, Ю. А. Жирнокислотный состав липидов различных органов крыс при разном уровне тиреоидных гормонов в организме / Ю. А. Блюдзин, В. А. Вилкова, Л. И. Захарова // *Вестн. ЛГУ. Сер. 3.* – 1990. – № 3. – С. 50–55.
8. Thyroid hormones affect the level and activity of nitric oxide synthase in rat cerebral cortex during postnatal development / Z. Serfözö [et al.] // *Neurochemical Research.* – 2008 Mar. – Vol. 33, N 3. – P. 569–578.
9. Сальникова, Л. А. Действие инсулина на антиокислительные ферменты и перекисное окисление липидов в эритроцитах / Л. А. Сальникова, Н. В. Мусатова // *Проблемы эндокринологии.* – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 32–34.
10. Хоменко, Л. А. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в патогенезе, диагностике и лечении пародонтита : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Л. А. Хоменко ; Москов. стоматол. ин-т. – М., 1980. – 44 с.
11. Venditti, P. Thyroid hormone-induced oxidative stress / P. Venditti, S. Di Meo // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2006 Feb. – Vol. 63, N 4. – P. 414–434.
12. Tomanek, R. J. Early coronary angiogenesis in response to thyroxine. Growth characteristics and upregulation of basic fibroblast growth factor / R. J. Tomanek, M. K. Doty, A. Sandra // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 587–593.
13. Thyroid hormones inhibit platelet function and myosin light chain kinase / S. Maniya [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1989 May. – Vol. 264, N 15. – P. 8575–8579.
14. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumor progression induced by chronic stress / L. R. Frick [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2009 Jun. – Vol. 65, N 11. – P. 935–942.
15. Integrative study of hypothalamus-pituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway / A. J. Klecha [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2006 Apr. – Vol. 189, N 1. – P. 45–55.
16. Silberman, D. M. Effects of chronic mild stress on lymphocyte proliferative response. Participation of serum thyroid hormones and corticosterone / D. M. Silberman, M. Wald, A. M. Genaro // *International immunopharmacology.* – 2002 Mar. – Vol. 2, N 4. – P. 487–497.
17. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis / A. J. Klecha [et al.] // *Int. J. Immunopharmacology.* – 2000 Jul. – Vol. 22, N 7. – P. 491–500.
18. Функциональная активность нейтрофилов у крыс с воспалительным процессом в пародонте на фоне пониженной функции щитовидной железы / Л. В. Вохминцева [и др.] // *Стоматология.* – 2009. – Т. 88, № 2. – С. 4–7.
19. Costa Rosa, L. F. Hormonal control of macrophage function and glutamine metabolism / L. F. Costa Rosa, Y. Cury, R. Curi // *Biochem. Cell. Biol.* – 1991 Apr. – Vol. 69, N 4. – P. 309–312.
20. Effects of triiodothyronine on resting membrane potential of primary cultured rat submandibular gland cells / H. J. Bryant [et al.] // *Cell. Biol. Int. Repts.* – 1988 Dec. – Vol. 12, N 12. – P. 1027–1036.
21. Influence of thyroid function on serum bone Gla protein / M. Yoneda [et al.] // *Endocrinol. Jap.* – 1988 Feb. – Vol. 35, N 1. – P. 121–129.

Поступила 24.08.2015
Принята в печать 08.10.2015

References

1. Yudina NA. Obosnovanie patogeneticheskikh mekhanizmov vzaimosviazi stomatologicheskikh i obshchikh zabolevaniy [Justification of pathogenetic mechanisms of interrelation of stomatologic and general diseases]. Stomatol. zhurn. 2004;(2):16–9.
2. Sharpenak AE, Bobyleva VR, Gorozhankina LA. Rol' nervnogo возбужdeniia v vozniknovenii kariiesa zubov [Role of nervous exaltation in developing of caries of teeth]. Stomatologiya. 1963;(3):7–10.
3. Pacak K, Palkovits M, Yadid G, Kvetnansky R, Kopin IJ, Goldstein DS. Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of specificity. Am J Physiol. 1998 Oct;275(4 Pt 2):R1247–55.
4. Voskresensky ON, Tkachenko EL. Rol' perekisnogo okisleniia lipidov v patogeneze parodontita [Role of perokisny oxidation of lipids in a periodontal disease pathogenesis]. Stomatologiya. 1991;(4):5–10.
5. Bozhko AP, Gorodetskaya IV, Solodkov AP. Ogranichenie stressornoj aktivatsii perekisnogo okisleniia lipidov malymi dozami tireoidnykh gormonov [Restriction of stressor activation of perokisny oxidation of lipids with small doses of thyroid hormones]. Biul. eksperim. biologii i meditsiny. 1990;109(6):539–41.
6. Vladimirov YuA, Archakov AI. Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh [Perokisny oxidation of lipids in biological membranes]. Moscow, RF: Nauka; 1972. 252 p.
7. Bliudzin YuA, Vil'kova VA, Zakharova LI. Zhirnokislitny sostav lipidov razlichnykh organov krysa pri raznom urovne tireoidnykh gormonov v organizme [Zhirnokislitny structure of lipids of various organs of rats at the different level of thyroid hormones in an organism]. Vestn. LGU. Ser. 3. 1990;(3):50–5.
8. Serfozo Z, Kiss PB, Kukor Z, Lontay B, Palatka K, Varga V, Erdodi F, Elekes K. Thyroid hormones affect the level and activity of nitric oxide synthase in rat cerebral cortex during postnatal development. Neurochem Res. 2008 Mar;33(3):569–78.
9. Salnikova LA, Musatova NV. Deistvie insulina na antiokislitel'nye fermenty i perekisnoe okislenie lipidov v eritrotsitakh [Effect of insulin on anti-oxidizing enzymes and perokisny oxidation of lipids in erythrocytes]. Problemy endokrinologii. 1990;36(2):32–4.
10. Khomenko LA, Moskov. stomatol. In-t. Fermenty proteoliza i ikh inhibitory v patogeneze, diagnostike i lechenii parodontoza [Enzymes of a proteolysis and their inhibitors in a pathogenesis, diagnostics and treatment of a parodontosis]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.21. Moscow, RF; 1980. 44 p.
11. Venditti P, Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. Cell Mol Life Sci. 2006 Feb;63(4):414–34.
12. Tomanek RJ, Doty MK, Sandra A. Early coronary angiogenesis in response to thyroxine. Growth characteristics and upregulation of basic fibroblast growth factor. Circ Res. 1998;82:587–93.
13. Mamiya S, Hagiwara M, Inoue S, Hidaka H. Thyroid hormones inhibit platelet function and myosin light chain kinase. J Biol Chem. 1989 May;264(15):8575–9.
14. Frick LR, Rapanelli M, Bussmann UA, Klecha AJ, Arcos ML, Genaro AM, Cremaschi GA. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumor progression induced by chronic stress. Biol Psychiatry. 2009 Jun;65(11):935–42.
15. Klecha AJ, Genaro AM, Gorelik G, Barreiro Arcos ML, Silberman DM, Schuman M, Garcia SI, Pirola C, Cremaschi GA. Integrative study of hypothalamus-pituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway. J Endocrinol. 2006 Apr;189(1):45–55.
16. Silberman DM, Wald M, Genaro AM. Effects of chronic mild stress on lymphocyte proliferative response. Participation of serum thyroid hormones and corticosterone. Int Immunopharmacol. 2002 Mar;2(4):487–97.
17. Klecha AJ, Genaro AM, Lysionek AE, Caro RA, Coluccia AG, Cremaschi GA. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis. Int J Immunopharmacol. 2000 Jul;22(7):491–500.
18. Vokhmintseva LV, Rymar SS, Maianaika NN, Zhelezny PA. Funktsional'naiia aktivnost' neutrofilov u krysa s vospalitel'nym protsessom v parodontite na fone ponizhennoi funktsii shchitovidnoi zhelezy [Functional activity of neutrophils at rats with inflammatory process in a parodonta against the lowered function of a thyroid gland]. Stomatologiya. 2009;88(2):4–7.
19. Costa Rosa LF, Cury Y, Curi R. Hormonal control of macrophage function and glutamine metabolism. Biochem Cell Biol. 1991 Apr;69(4):309–12.
20. Bryant HJ, Eng SP, Klein LE, Lo CS. Effects of triiodothyronine on resting membrane potential of primary cultured rat submandibular gland cells. Cell Biol Int Rep. 1988 Dec;12(12):1027–36.
21. Yoneda M, Takatsuki K, Yamauchi K, Oiso Y, Kurokawa M, Kawakubo A, Izuchi K, Tanaka H, Kozawa O, Miura Y, et al. Influence of thyroid function on serum bone Gla protein. Endocrinol Jpn. 1988 Feb;35(1):121–9.

Received 24.08.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Кореневская Н.А. – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапевтической стоматологии. Тел.моб.: +375 (33) 610-49-82, e-mail: natkor1684@yandex.by – Кореневская Наталья Анатольевна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.А. САХАРУК, А.А. ВЕРЕТЕННИКОВА, Н.И. ЗЕКОВ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 108-113.

THE EVALUATION OF IMMEDIATE AND REMOTE RESULTS OF ENDODONTIC TREATMENT

N.A. SAKHARUK, A.A. VERETENNIKOVA, N.I. ZEKOV

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):108-113.

Резюме.

Эндодонтическое лечение – один из самых распространённых методов стоматологической медицинской помощи. Эффективность его во многом зависит от качества выполнения врачебных манипуляций в системе корневых каналов зуба. Оценка эффективности проведенного лечения определяется в ближайшее время после лечения – 1,3,6 месяцев и в отдаленные сроки – 1-2 года и более по определённым критериям. В зависимости от возраста пациентов причины недостатков эндодонтического лечения различны. Целью нашего исследования явилась оценка ближайших и отдаленных результатов эндодонтического лечения пульпитов и апикальных периодонтитов у пациентов молодого возраста и их анализ. Всего был обследован 21 пациент без сопутствующей соматической патологии, с субкомпенсированной формой течения кариеса (КПУ=5-6, ОНИС=0,7-1,6) и диагнозом пульпит и апикальный периодонтит. Оценка проводилась в три различных периода по четырем ключевым критериям: качество пломбирования корневых каналов, наличие или отсутствие симптомов воспаления (боли, отека) в челюстно-лицевой области, наличие или отсутствие признаков воспаления в области конкретного зуба (болезненной перкуссии, отека, гиперемии, подвижности, свища на десне) и наличие или отсутствие изменений в периапикальных тканях. При оценке ближайших результатов лечения удовлетворительный исход наблюдался в 15 случаях из 21. После 6 месяцев наблюдения эти показатели составили 6 из 13, а после года наблюдения – 3 из 6. Было установлено, что наиболее распространёнными осложнениями после лечения пульпитов и периодонтитов являются боль и отек в области причинного зуба на ближайших сроках оценки качества эндодонтического лечения и изменения в периапикальных тканях на отдаленных сроках. Во всех случаях эти осложнения были связаны с неудовлетворительным качеством пломбировки корневых каналов, а именно: неполной obturацией корневых каналов и выходом пломбировочного материала за верхушку корня.

Ключевые слова: эндодонтическое лечение, пульпит, периодонтит.

Abstract.

Endodontic treatment is one of the most common methods of dental care. Its effectiveness largely depends on the quality of implementation of medical manipulations in the root canal system of a tooth. The evaluation of the effectiveness of the provided treatment is made soon after it - 1, 3, 6 months, and in the remote period - 1-2 years or more according to certain criteria. Depending on the age of the patients the causes of the drawbacks of endodontic treatment are different. The aim of our study was to evaluate the immediate and remote results of endodontic treatment for pulpitis and apical periodontitis in young patients (18-25 years) and to analyse them. Altogether we have examined 21 patients without concomitant somatic diseases, with the subcompensated form of caries course (DEF=5-6, OHIS=0,7-1,6) and the diagnosis of pulpitis and apical periodontitis. The evaluation was made in three different periods according to four key criteria. They were the quality of root canal filling, the presence or absence of the symptoms of inflammation (pain, swelling) in the maxillofacial area, the presence or absence of the signs of

inflammation in the region of a concrete tooth (painful percussion, swelling, redness, mobility, gingival fistula) and the presence or absence of changes in the periapical tissues. On the evaluation of the immediate results of treatment satisfactory outcome was observed in 15 cases out of 21. After 6 months of the follow-up these figures were 6 out of 13, and after one year of observation - 3 out of 6. It has been found that the most common complications after the treatment of pulpitis and periodontitis are pain and swelling in the causative tooth region in the immediate period of evaluation of endodontic treatment quality, and changes in the periapical tissues in the remote period of it. In all cases these complications were associated with poor quality of root canal filling, and namely: incomplete obturation of root canal and outlet of the filling material beyond the root apex.

Key words: endodontic treatment, pulpitis, periodontitis.

Эндодонтическое лечение осложнений кариеса (пульпитов и апикальных периодонтитов) относится к одному из самых востребованных методов оказания медицинской помощи как в Республике Беларусь, так и во многих других странах. По литературным данным Е.В. Боровского, П.А. Леуса (2000), обращаемость по поводу пульпита и периодонтита в странах СНГ составила 35% от всех посещений стоматологических поликлиник [1]. Для Республики Беларусь также характерен высокий показатель нуждаемости в эндодонтическом лечении, по литературным данным Борисенко Л. Г. (2004), он составил 21,1%.

Эффективность эндодонтического лечения зубов во многом зависит от качества выполнения врачебных манипуляций в системе корневых каналов зуба.

Оценка эффективности эндодонтического лечения проводится путем сравнения объективных данных состояния пациента после лечения с исходным уровнем и поставленными задачами. Качество эндодонтического лечения определяется в ближайшее время после лечения – 1, 3, 6 месяцев и в отдаленные сроки – 1-2 года и более [2]. Последний показатель (1-2 года) позволяет дать истинную оценку эффективности лечения.

Оценка эффективности проводится по следующим критериям:

1. Оценка качества пломбирования корневого канала силером по рентгенограмме. Критерии оценки:

- Длина obturation (заполнения).
- Равномерность.
- Плотность.
- Форма.

2. Отсутствие каких-либо симптомов воспаления в челюстно-лицевой области у пациента (боль, отек);

3. Отсутствие признаков воспаления в

области зуба (болезненная перкуссия, отек, гиперемия, подвижность, свищ на десне);

4. Рентгенологически, в отдаленные сроки, периапикальные ткани должны быть в норме (если рентгенологические признаки их изменения отсутствовали до лечения) или иметь признаки восстановления деструкции (если они наблюдались до лечения) [2].

Вопрос качества эндодонтического лечения традиционно привлекает внимание большого ряда исследователей. При этом каждый из авторов указывает на различные с его точки зрения причины удачных и неудачных результатов эндодонтического лечения.

Так, например, анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пульпитов, проведенный М.М. Царицынским (1991) на большом клиническом материале (у 8051 пациента с различными формами пульпита), отчетливо показал преимущества витальных методов терапии перед девитальными, как в ранние, так и в отдаленные сроки после лечения. Представленные материалы позволяют рекомендовать к более широкому практическому использованию витальные методы эндодонтического лечения болезней пульпы.

По данным J.I. Ingi, большинство авторов указывают на прямую связь успешного лечения со степенью заполнения корневого канала. При заполнении канала, не доходя 2 мм до рентгенологической верхушки (то есть до физиологического сужения) лечение было успешным в 94% случаев. При выведении пломбировочного материала за верхушечное отверстие – в 76% случаев, а при неполной obturation корневого канала (более 2 мм до верхушечного отверстия) – лишь в 68% случаев [3].

Кроме того, немаловажным фактором является состав материала (силера), который был использован для заполнения корневого канала. В настоящее время не существует иде-

ального пломбировочного материала. Наиболее надежным методом obturации каналов на сегодняшний день является комбинация гуттаперчи с соответствующим силером. Одним из основных требований ко всем пломбировочным материалам является герметичность. Пломбировочные материалы для корневых каналов различаются по своему составу и способу применения.

По данным Е.В. Боровского (2000), процент неудовлетворительных результатов при лечении многокорневых зубов составляет 95%, что связано с отсутствием объективного экспресс-метода оценки качества обработки корневых каналов [1].

По данным F. Harty с соавт. (1970), при оценке ранее эндодонтически леченных 1339 корневых каналов однокорневых зубов в 17,24% случаев выявлялись неполностью obturированные корневые каналы, а в 31,98% случаев пломбировочный материал был выведен за апикальное отверстие. В 49,78% случаев отмечено оптимальное пломбирование. Автор считает ошибкой недостаточную плотность корневой пломбы. В 11,68% случаев плотность заполнения корневых каналов оказалась неудовлетворительной [4]. Спустя некоторое время аналогичные выводы были сделаны учениками и последователями F. Harty [5].

Некоторые авторы (Анищенко А.А., 1935; Грошиков М.И., 1954, 1961) считали, что выведение пломбировочного материала за верхушечное отверстие может обеспечить благоприятный исход пломбирования.

Ряд отечественных авторов (Иванов В.С., Овруцкий Г.Д., Гемонов В.В., 1984) также считали, что успех эндодонтического лечения определяется, в основном, степенью герметизации верхушечного отверстия и в меньшей степени – противовоспалительным действием материала [6].

Некоторые исследователи указывают на то, что эффективность эндодонтического лечения напрямую зависит от сроков выполнения первичного эндодонтического лечения [7].

А.А. Чагай и Д.В. Черкасова (2011) считают основной причиной неудач эндодонтического лечения невыявленные корневые каналы. Непредсказуемость и индивидуальность анатомии системы корневых каналов, по их мнению, – это предопределяющий фактор для качества и прогноза лечения [8].

Существует точка зрения, что успех эндодонтического лечения в большой степени зависит от качества механической обработки корневого канала. По данным Ю.В. Луницыной и И.Е. Зубовой (2015) при обработке корневых каналов никельтитановыми инструментами повышенной конусности типа Pro Taper результаты последующей пломбировки значительно качественнее в сравнении с предварительным использованием стандартных ручных инструментов [9].

Возможности организма молодых людей и лиц пожилого возраста различны. Следовательно, и причины, которые обуславливают качество эндодонтического лечения, также отличаются друг от друга, как собственно и особенности тактики лечения таких пациентов. Ряд недостатков эндодонтического лечения у пациентов пожилого возраста связан с невозможностью полной obturации корневого канала вследствие его облитерации. У лиц молодого возраста такая ситуация практически не встречается. Следовательно, и причины, вызывающие недостатки эндодонтического лечения, другие. Этим и обусловлен интерес к изучению результатов эндодонтического лечения среди группы лиц молодого возраста.

Целью нашего исследования явилась оценка ближайших и отдаленных результатов эндодонтического лечения пульпитов и периодонтитов у пациентов молодого возраста и их анализ.

Материал и методы

На базе кафедры терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный медицинский университет» в течение 2014-2015 гг. был пролечен 21 пациент без соматической патологии в анамнезе, с субкомпенсированной формой течения кариеса (КПУ=5-6), удовлетворительной гигиеной полости рта (OHIS=0,7-1,6). Окончательный диагноз представил собой хронический пульпит (19 клинических случаев лечения) и хронический апикальный периодонтит (2 клинических случая лечения). Группа пролеченных зубов – моляры.

Оценка осуществлялась в три различных временных периода (сразу после эндодонтического лечения (21), через 6 месяцев (13), через 12 месяцев (6)). Качество эндодонтического лечения анализировалось по четырем клю-

чевым критериям: качество пломбирования корневых каналов, наличие или отсутствие симптомов воспаления (боли, отека) в челюстно-лицевой области, наличие или отсутствие признаков воспаления в области зуба (болезненной перкуссии, отека, гиперемии слизистой оболочки, подвижности зуба, свища на десне) и наличие или отсутствие изменений в периапикальных тканях при оценке внутриротовой дентальной рентгенограммы. Средний возраст пациентов составил 22 ± 4 года. Согласно критериям качества пломбирования корневые каналы оценивались по следующим параметрам: длина obturации корневого канала, равномерность его заполнения силером и гуттаперчей, плотность заполнения и форма корневого канала. Каждый из признаков обозначался кодами А, В, С (длина и форма) и А, В (равномерность и плотность). Расшифровка кодов по пломбировке корневых каналов:

1. Длина

А. Корневой канал запломбирован на всем протяжении до верхушки.

В. Полностью запломбирована видимая часть канала или пломбировочный материал выведен за апекс.

С. Пломбировочный материал не доходит до апекса более чем на 2 мм.

Код А - хорошо запломбированный канал.

Код В – приемлемая пломбировка, но зуб требует наблюдения.

Код С - требуется перепломбировка канала.

2. Равномерность

А. Материал на всем протяжении до апекса равномерно заполняет канал.

В. Имеются поры внутри канала (поры внутри материала или между силером и дентином свидетельствуют о незавершенной obturации).

Код А - хорошая пломбировка канала.

Код В - требуется перепломбировка.

3. Плотность

А. Материал одинаковой плотности от устья до апекса.

В. Материал на протяжении канала имеет различную плотность (канал в пришеечной области может казаться более рентгеноконтрастным за счет большей массы материала).

Код А - хорошая пломбировка канала.

Код В - требуется перепломбировка.

4. Форма

А. Канал имеет форму конуса. Гуттаперча полностью повторяет форму канала, контур её четкий, не размыт.

В. Форма канала не конусовидная, контур гуттаперчи размыт, но канал запломбирован до верхушки.

С. Гуттаперча не повторяет форму канала, канал запломбирован не до верхушки.

Коды А и В - удовлетворительная пломбировка канала.

Код С - требуется перепломбировка канала [1].

Результаты и обсуждение

Интерпретация ближайших результатов:

Из 21 проанализированного случая 15 удовлетворяют всем требованиям по пломбировке, 3 – на данном этапе осмотра не требуют перепломбировки, но требуют наблюдения, 4 – требуется перепломбировка каналов по 3 критериям из четырех, причем один пациент находится в группе, требующей наблюдения. Соответственно у тех пациентов, которым требовалась перепломбировка корневых каналов в анамнезе, после пломбировки наблюдались отек, болезненная перкуссия и боль в области причинного зуба. Изменений в периапикальных тканях не наблюдались у всей группы исследуемых.

Интерпретация результатов через шесть месяцев:

Из 13 проанализированных случаев в шести не требовалась перепломбировка, трое вошли в группу дальнейшего наблюдения. У одного пломбировочный материал не доходил до верхушки на 3 мм и не имел конусности; у одного – плотность и равномерность распределения пломбировочного материала не отвечали требованиям. Эти два случая требовали повторного эндодонтического лечения. У данных пациентов отмечались боль, отек и болезненная перкуссия в области причинного зуба и изменения в периапикальных тканях в виде деструкции костной ткани в области причинного зуба, а также расширение периодонтальной щели.

Интерпретация результатов через 1 год:

В трёх из шести случаев определялась качественная пломбировка корневых каналов по всем критериям, в двух требовалось дальнейшее наблюдение. И только у одного пломби-

Таблица 1 – Оценка ближайших и отдаленных результатов эндодонтического лечения пульпитов у лиц молодого возраста

Критерии	Ближайшие результаты	Через 6 месяцев	Через год
1. Оценка качества пломбирования корневого канала			
- Длина			
Код А	15(68,4%)	8 (31,5%)	3 (15,8%)
Код В	3 (15,8%)	3 (15,7%)	2 (10,5%)
Код С	3 (15,8%)	2 (10,5%)	1 (5,2%)
- Равномерность			
Код А	17 (78,9%)	11 (47,3%)	5 (21%)
Код В	4 (21,05%)	2 (10,5%)	1 (5,2%)
- Плотность			
Код А	17 (78,9%)	11 (47,3%)	5 (21%)
Код В	4 (21,05%)	2 (10,5%)	1 (5,2%)
- Форма			
Код А	18 (84,2%)	12 (52,6%)	6 (26,3%)
Код В	1 (5,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Код С	2 (10,5%)	1 (5,2%)	0 (0%)
2. Отсутствие симптомов воспаления			
- Боль	17 (78,9%)	11 (47,3%)	6 (26,3%)
- Отек	17 (78,9%)	11 (47,3%)	6 (26,3%)
3. Отсутствие признаков воспаления в области зуба			
- болезненная перкуссия	17 (78,9%)	11 (47,3%)	6 (26,3%)
- отек	17 (78,9%)	11 (47,3%)	6 (26,3%)
- гиперемия	21 (100%)	13 (57,8%)	6 (26,3%)
- подвижность	21 (100%)	13 (57,8%)	6 (26,3%)
- свищ на десне	21 (100%)	13 (57,8%)	6 (26,3%)
4. Изменения в периапикальных тканях	18 (84,2%)	10 (42,1%)	5 (21%)

ровочный материал не доходил до верхушки 2 мм, плотность и равномерность пломбировки не отвечали требованиям. В анамнезе отсутствовали признаки воспаления, однако на рентгенограмме отмечалось наличие деструкции костной ткани и расширение периодонтальной щели. Результаты представлены в таблице 1.

Заключение

На основании проделанного информационного поиска, исходя из данных опроса, клинических и рентгенологических исследований можно сформулировать следующие выводы:

1. Наиболее часто встречающимися осложнениями после лечения пульпитов и периодонтитов являются изменения в периапикальных тканях на отдаленных сроках оценки,

а также боль и отек в области причинного зуба на ближайших сроках оценки. В данных случаях это было связано с неудовлетворительным качеством пломбировки корневых каналов, а именно: неполной obturацией корневых каналов и выходом пломбировочного материала за апекс.

2. Для снижения постэндодонтических осложнений необходимо проводить тщательную диагностику и соблюдать все этапы эндодонтического лечения.

Литература

1. Боровский, Е. В. Клиническая эндодонтия / Е. В. Боровский. – Москва : Стоматология, 1999. – 176 с.
2. Чернявский, Ю. П. Курс лекций по терапевтической стоматологии : для студентов 3 курса стоматол. фак. : пособие. Ч. 1 / Ю. П. Чернявский. – Витебск, 2013. – 377 с.

3. Ingle, J. I. Endodontics / J. I. Ingle, L. K. Bakland. - 4th edition. - London, 1994. - 944 p.
4. Harty, F. J. Success rate in root canal therapy. A retrospective study of conventional cases / F. J. Harty, B. J. Parkins, A. M. Wengraf // Br. Dent. J. - 1970 Jan. - Vol. 128, N 2. - P. 65-70.
5. Pitt Ford, T. R. Harty's Endodontics in Clinical Practice / T. R. Pitt Ford. - Butterworth-Heinemann, 2003. - 304 p.
6. Иванов, В. С. Практическая эндодонтия / В. С. Иванов, Г. Д. Овруцкий, В. В. Гемонов. - Москва : Медицина, 1984. - 224 с.
7. Алпатова, В. Г. Анализ результатов эндодонтического лечения постоянных зубов пациентов разного возраста, выполненного с учетом структурных особенностей их твердых тканей / В. Г. Алпатова, Л. П. Кисельникова, П. Е. Панфилов // Проблемы стоматологии. - 2013. - № 5. - С. 50-56.
8. Чагай, А. А. Роль анатомии зубов при планировании и проведении эндодонтического лечения / А. А. Чагай, Д. В. Черкасов // Проблемы стоматологии. - 2011. - № 1. - С. 28-29.
9. Луницына, Ю. В. Сравнительная оценка эффективности различных методик пломбирования корневых каналов зубов / Ю. В. Луницына, И. Е. Зубова // Проблемы стоматологии. - 2015. - № 2. - С. 9-12.

Поступила 03.09.2015

Принята в печать 08.10.2015

References

1. Borovsky EV. Klinicheskaja endodontiia [Clinical endodontiya]. Moscow, RF: Stomatologija; 1999. 176 p.
2. Cherniavsky YuP. Kurs leksii po terapevteskoi stomatologii [Course of lectures on a therapeutic odontology]: dlia studentov 3 kursa stomatol. fak.: posobie. Ch. 1. Vitebsk, RB; 2013. 377 p.
3. Ingle JI, Bakland LK. Endodontics. 4th ed. London; 1994. 944 p.
4. Harty FJ, Parkins BJ, Wengraf AM. Success rate in root canal therapy. A retrospective study of conventional cases. Br Dent J. 1970 Jan;128(2):65-70.
5. Pitt Ford TR. Harty's Endodontics in Clinical Practice. Butterworth-Heinemann; 2003. 304 p.
6. Ivanov VS, Ovrutsky GD, Gemonov VV. Prakticheskaja endodontiia [Practical endodontiya]. Moscow, RF: Meditsina; 1984. 224 p.
7. Alpatova VG, Kiselnikova LP, Panfilov PE. Analiz rezul'tatov endodonticheskogo lecheniia postoiannykh zubov patsientov raznogo vozrasta, vpolnennogo s uchetom strukturnykh osobennostei ikh tverdyykh tkanei [The analysis of results of endodonticheskyy treatment of second teeth of patients of the different age executed taking into account structural features of their firm tissues]. Problemy stomatologii. 2013;(5):50-6.
8. Chagay AA, Cherkasov DV. Rol' anatomii zubov pri planirovanii i provedenii endodonticheskogo lecheniia [Role of anatomy of teeth when planning and carrying out endodonticheskyy treatment]. Problemy stomatologii. 2011;(1):28-9.
9. Lunitsyna YuV, Zubova IE. Sravnitel'naia otsenka effektivnosti razlichnykh metodik plombirovaniia kornevykh kanalov zubov [Comparative assessment of efficiency of various techniques of sealing of root channels of teeth]. Problemy stomatologii. 2015;(2):9-12.

Received 03.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Сахарук Н.А. – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Веретеникова А.А. – студентка 5 курса стоматологического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Зеков Н.И. – студент 5 курса стоматологического факультета УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапевтической стоматологии. E-mail: natasha-sakharuk@yandex.ru – Сахарук Наталья Александровна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ДЕНСИТОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

В.И. НИКОЛАЮК*, А.А. КАБАНОВА, Е.А. КАРПЕНКО****

*УЗ «Брестская стоматологическая поликлиника», г.Брест, Республика Беларусь

**УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 114-120.

DENSITOMETRY IN THE DIAGNOSING OF MAXILLO-FACIAL AREA PATHOLOGIES

V.I. NIKOLAYUK*, A.A. KABANOVA, E.A. KARPENKO****

*Public Health Establishment «Brest stomatological polyclinic», Brest, Republic of Belarus

**Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):114-120.

Резюме.

Цель работы – определить диагностическую информативность методики оценки плотности костной ткани челюстей с применением цифровой рентгенографии.

Материал и методы. Был проведен анализ рентгенологической диагностики с определением плотности костной ткани по данным цифровых ортопантограмм. Всего было изучено 89 ортопантограмм: 46 без деструктивных процессов в костной ткани челюстей и 43 ортопантограммы с деструктивными процессами (периодонтит) в костной ткани челюстей. Проведена статистическая обработка полученных данных. Результаты. При сравнении относительной минеральной плотности костной ткани без деструктивных процессов в челюстно-лицевой области у лиц одной возрастной группы, но разного пола выявлены статистически достоверные отличия при измерении в области резцов и клыков верхней челюсти; резцов, клыков и моляров нижней челюсти. Сравнение относительной минеральной плотности костной ткани без деструктивных процессов в челюстно-лицевой области лиц разного возраста выявило статистически значимые отличия в области резцов верхней челюсти, клыков верхней челюсти, моляров нижней челюсти у женщин; в области клыков верхней челюсти, резцов нижней челюсти и моляров нижней челюсти у мужчин. Плотность костной ткани у пациентов с деструктивными процессами в челюстно-лицевой области составляет в переднем отделе нижней челюсти (область резцов) $29,00 \pm 7,45\%$, в заднем отделе нижней челюсти (область моляров) – $35,02 \pm 7,46\%$, что статистически достоверно ниже по сравнению с показателями плотности костной ткани лиц без патологии.

Заключение. Таким образом, денситометрия костной ткани с применением цифровых ортопантограмм является диагностически информативным доступным методом исследования и может применяться для диагностики состояния костной ткани челюстей и оценки проводимого лечения.

Ключевые слова: костная ткань, минеральная плотность костной ткани, ортопантомография.

Abstract.

Objectives. To determine the diagnostic informativeness of the technique for assessing bone tissue density of the jaws with the use of digital roentgenography.

Material and methods. The analysis of X-ray diagnosing was made with the determination of bone tissue density according to the data of digital orthopantomograms. Altogether 89 orthopantomograms were studied: 46 without the destructive processes in the bone tissue of the jaws and 43 orthopantomograms with the destructive processes in the bone tissue of the jaws (periodontitis). The statistical processing of the obtained data was performed.

Results. When comparing the relative mineral bone tissue density without the destructive processes in the

maxillo-facial area in individuals of the same age group but different gender statistically significant differences on measurement in the region of the incisors and canines of the upper jaw; incisors, canines and molars of the lower jaw were revealed. The comparison of the relative mineral bone tissue density without the destructive processes in the maxillo-facial area in persons of different age showed statistically significant differences in the region of the incisors of the upper jaw, the canines of the upper jaw, the molars of the lower jaw in women; in the region of the canines of the upper jaw, mandibular incisors and mandibular molars in men. Bone tissue density in patients with the destructive processes in the maxillo-facial area makes up in the anterior part of the mandible region (incisors region) $29,00 \pm 7,45\%$, in the posterior part of the mandible region (molars region) – $35,02 \pm 7,46\%$, which is statistically significantly lower in comparison with the indices of bone tissue density in individuals without any pathology.

Conclusions. Thus, bone tissue densitometry with the application of digital orthopantomograms is a diagnostically informative available examination method and can be used to diagnose the condition of bone tissue of the jaws and to evaluate the quality of the given treatment.

Key words: bone tissue, mineral bone tissue density, orthopantomography.

Денситометрия – диагностическое исследование, объединяющее в себе различные методы получения изображения, его количественного анализа, основной задачей которого является определение минеральной плотности костной ткани объекта [1]. Стоматология на современном этапе представляется одним из самых быстро развивающихся разделов медицины с широким применением уникальных наукоемких технологий, новейших материалов и специализированного оборудования, отвечающих самым высоким требованиям. Происходящее параллельно прогрессивное развитие современных диагностических технологий в последние десятилетия привело к пересмотру ряда суждений о ранней диагностике и оценке результатов лечения некоторых заболеваний зубочелюстного аппарата. Значительные достижения стоматологической науки и практики определяют повышенные требования к своевременной диагностике и адекватности оценки распространенности патологического процесса [2].

Высокая распространенность заболеваний зубов, тканей периодонта и их осложнений, аномалии и деформации челюстно-лицевой области объясняют высокий процент нуждающихся в ортопедическом, ортодонтическом и комплексном методах лечения. В связи с этим ранняя диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний зубочелюстной системы являются одними из актуальных проблем современной стоматологии [3].

Вместе с тем, в современной литературе до настоящего времени встречаются единичные работы, посвященные особенностям изменения минеральной плотности костной тка-

ни при локальной остеопатологии в костных структурах челюстей при различной активности проявления воспалительно-деструктивных процессов. Практически отсутствуют сведения о количественных и качественных нарушениях минерального обмена, костного метаболизма и процессов ремоделирования у пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями костной ткани челюстно-лицевой области. Поиск информативных, достоверных и одновременно безопасных методов оценки состояния костной ткани остается актуальной проблемой клинической стоматологии на современном этапе. Это связано не только с высокой степенью влияния состояния челюстной кости на нормальное функционирование зубочелюстной системы в целом, но и с тем, что изменение метаболизма и снижение минеральной плотности альвеолярной кости ведут к развитию остеопоротических изменений, значительно снижающих эффективность лечения [4]. Различные варианты костной денситометрии в настоящее время широко используются в клинической практике для подтверждения или опровержения потери костного вещества и для мониторинга терапии [5].

Данные литературы свидетельствуют, что информативность основных и ряда дополнительных методов рентгенологического исследования в стоматологии ограничена оценкой качественных характеристик тканей коронки и корня зуба, особенностей полости зуба, корневых каналов, периодонтальной щели, состояния компактной пластинки и губчатого вещества альвеолярной кости. Поскольку уровень минерализации костной ткани является отражением состояния костной

ткани в целом и не зависит от особенностей типа, выраженности и ориентации костных балок, количественная оценка именно этого показателя может служить ранним диагностическим и прогностическим критерием [6].

Применение цифровых методов рентгенодиагностики позволяет обеспечить снижение радиационной нагрузки и безопасность для пациентов, медицинского персонала и населения. Использование компьютерных программ обработки изображения дает возможность создания, хранения и обновления архива электронных карточек пациентов, анализа по данным рентгенограмм анатомических особенностей и выявления патологических изменений в случае дифференциальной диагностики заболеваний и повреждений зубов, челюстей, височно-нижнечелюстных суставов, верхнечелюстных пазух различного происхождения в любом возрасте пациентов [7].

Таким образом, существующие диагностические методики используют разные подходы к оценке минеральной плотности костной ткани. Многие не имеют широкого применения в практической медицине по разным причинам: высокая стоимость (различные модификации магнитно-резонансной и компьютерной томографии), большая доза облучения (КТ), большой разброс нормативных данных (исследования биохимических показателей костного метаболизма), дискомфорт пациента (биопсия кости), существенные ограничения используемого подхода (визуальная оценка рентгенограмм).

При этом ни один из параметров и методов диагностики не является исчерпывающим или самодостаточным. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки, а для получения более достоверной клинической картины необходимо комплексное мультидисциплинарное обследование. Диагностические возможности требуют специальных подходов к оценке и расшифровке получаемых результатов. В частности, снижение плотности челюстных костей, межзубных перегородок, альвеолярного отростка может укладываться в те или иные клинические синдромы. Такой подход требует выяснения клинико-морфологических параллелей между феноменом различной плотности костной ткани челюсти в различных участках и патологическими процессами в этих участках [8].

Денситометрия имеет достаточно широкий спектр показаний к применению в различных областях стоматологии, как при первичной диагностике, так и при оценке качества лечения [9]. Использование денситометрии позволит изучить плотность кости в зоне патологического процесса челюстно-лицевой области, составить план лечения и в дальнейшем оценить его результат на основании восстановления структуры костной ткани.

Цель работы – определить диагностическую информативность методики оценки плотности костной ткани челюстей с применением цифровой рентгенографии.

Материал и методы

В ходе выполнения исследования проведен анализ рентгенологической диагностики с определением плотности костной ткани по данным цифровых ортопантограмм. Рентгенологические исследования выполнялись на аппарате Orthophos XG 3 DS на базе кафедры терапевтической стоматологии УО «ВГМУ». Всего было изучено 89 ортопантограмм: 46 без деструктивных процессов в костной ткани челюстей и 43 ортопантограммы с деструктивными процессами в костной ткани челюстей.

Измерение плотностного профиля рентгеновского изображения проводилось с использованием радиовизиографической программы SIDEXIS SIRONA (компьютерное приложение программного обеспечения аппарата Orthophos XG 3 DS), которая позволяет определять плотность тканей на снимке в каждой отдельной точке (соответствующей одному пикселю) или выбранной исследователем линии, в %. Рентгеновское изображение имеет физическую природу. Радиовизиографические системы имеющие «глубину» оцифровки в 8 бит отражают 256 уровней яркости (оттенков серого). Каждый оттенок серого соответствует величине заряда 1 пикселя (яркостные показатели 1 пикселя). Один пиксель отражает плотность фотонного рентгеновского потока в пространственном изображении. Пиксель в матрице имеет свои координаты (ряд и колонку) и соответствует 1 вокселю, т.е. каждый оттенок серого соответствует остаточному фотонному потоку, прошедшему через исследуемые ткани. Измерение плотностного профиля

проводится по 100% шкале, поэтому 1% соответствует 25,6 оттенков серого.

При изучении ортопантограмм определялась плотность кости в области резцов нижней челюсти (передний отдел челюсти) и в области моляров нижней челюсти (дистальный отдел челюсти).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel». Результаты измерений представлены в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (δ). Для сравнения независимых групп использовался t-критерий Стьюдента, отличия признавались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение относительной минеральной плотности костной ткани у лиц одного пола, но разных возрастных групп без деструктивных процессов в челюстно-лицевой области

Плотность костной ткани челюстей у мужчин и у женщин в группах 17-21 года и 22-35 лет статистически достоверно не отличается. При сравнении плотности костной ткани у мужчин 22-35 и 36-60 лет достоверные отличия ($p = 0,02$) выявлены в области апексов корней клыков верхней челюсти: у более молодых мужчин плотность челюсти в данной точке выше, чем у старших обследуемых.

Плотность костной ткани у женщин 36-60 лет выше в области апексов корней резцов нижней челюсти ($p = 0,02$), апексов корней клыков нижней челюсти ($p < 0,00001$), апексов корней моляров нижней челюсти ($p = 0,005$), чем у женщин 22-35 лет, что объясняется достижением женщинами данной возрастной группы пиковой костной массы. При сравнении плотности костной ткани у женщин возрастных групп 36-60 и 61 год и старше определено достоверное снижение ($p = 0,002$) изучаемого показателя в области апексов корней клыков верхней челюсти у лиц старше 61 года. Это связано со

снижением гормональной функции у женщин этого возраста.

Изучение относительной минеральной плотности костной ткани у мужчин и женщин одних возрастных групп без деструктивных процессов в челюстно-лицевой области

Значения плотности костной ткани у мужчин и женщин различных возрастных групп представлены в таблице 1.

При сравнении плотности костной ткани в идентичных точках челюстей у мужчин и женщин 17-21 года статистически значимых отличий не выявлено. При сравнении относительной минеральной плотности челюстей возрастной группы 22-35 лет плотность костной ткани у мужчин выше, чем у женщин в области апексов корней резцов нижней челюсти ($p = 0,04$) и апексов корней клыков нижней челюсти ($p = 0,005$). Плотность костной ткани у женщин возрастной группы 36-60 лет статистически достоверно выше, чем у мужчин данного возраста в следующих точках: вершина альвеолярного отростка в области резцов верхней челюсти ($p = 0,01$), апексы корней клыков верхней челюсти ($p = 0,005$), апексы корней клыков нижней челюсти ($p = 0,005$).

Статистически достоверные различия плотности костной ткани у мужчин и женщин возрастной группы 61 год и старше выявлены в области апексов корней клыков верхней челюсти ($p = 0,03$), вершины альвеолярного отростка в области моляров нижней челюсти ($p = 0,02$). В области клыков плотность кости у мужчин выше, что может объясняться изменением гормонального фона у женщин, однако в области моляров ситуация обратная, что может быть связано с более ранней потерей моляров у мужчин, чем у женщин.

Изучение относительной минеральной плотности костной ткани у лиц с воспалительно-деструктивными процессами в челюстно-лицевой области

При изучении плотности костной ткани у

Таблица 1 – Относительная минеральная плотность костной ткани челюстей, %

	17-21 год	22-35 лет	36-60 лет	61 год и старше
Мужчины				
М	36,00-61,10	27,33-54,42	25,00-53,25	27,58-53,25
Женщины				
М	35,80-65,30	32,08-54,83	35,33-59-58	27,50-62,83

лиц с воспалительно-деструктивными процессами в костной ткани (хронический апикальный периодонтит, радикулярная киста) в переднем отделе нижней челюсти – область резцов – возраст пациентов составил $50,00 \pm 11,81$ лет, а значения плотности костной ткани – $29,00 \pm 7,45\%$.

Значения плотности костной ткани у пациентов с воспалительно-деструктивными процессами (хронический апикальный периодонтит, радикулярная киста) в области моляров нижней челюсти (задний отдел челюсти) составили $35,02 \pm 7,46\%$, возраст пациентов – $37,86 \pm 11,29$ лет.

Сравнение показателей плотности костной ткани у лиц без деструктивных процессов в челюстно-лицевой области и с патологией

костной ткани воспалительно-деструктивного генеза

Возраст пациентов без деструктивных процессов в костной ткани челюстно-лицевой области составил $42,02 \pm 18,98$ года, что статистически не отличается от возраста пациентов с патологией костной ткани переднего отдела нижней челюсти ($p=0,2$) и возраста пациентов с деструктивными процессами в области моляров нижней челюсти ($p=0,24$).

У пациентов с деструктивными процессами в переднем отделе нижней челюсти значения плотности костной ткани статистически достоверно ниже, чем у пациентов без патологии в костной ткани челюстно-лицевой области ($p=0,0003$) (рис. 1).

Значения плотности костной ткани ста-

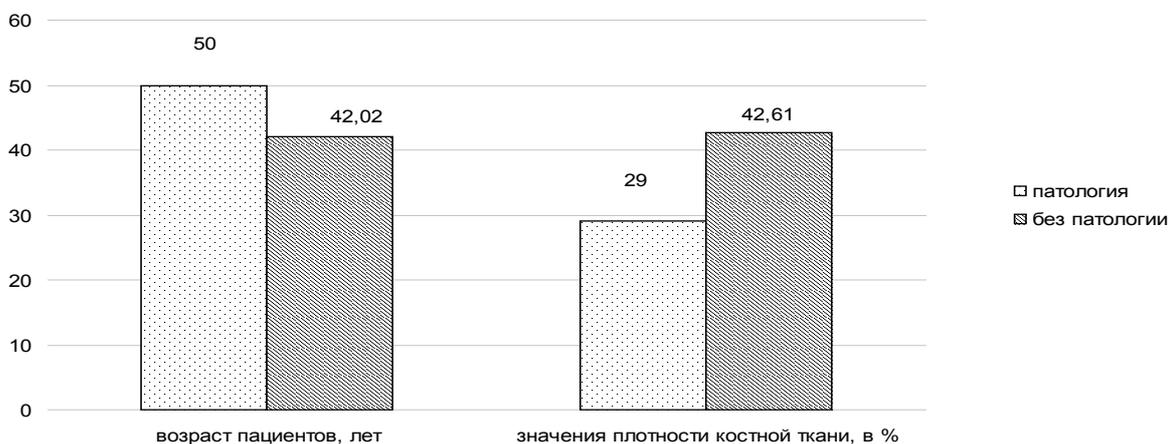


Рисунок 1 – Относительная плотность костной ткани у пациентов с деструктивными процессами в переднем отделе нижней челюсти.

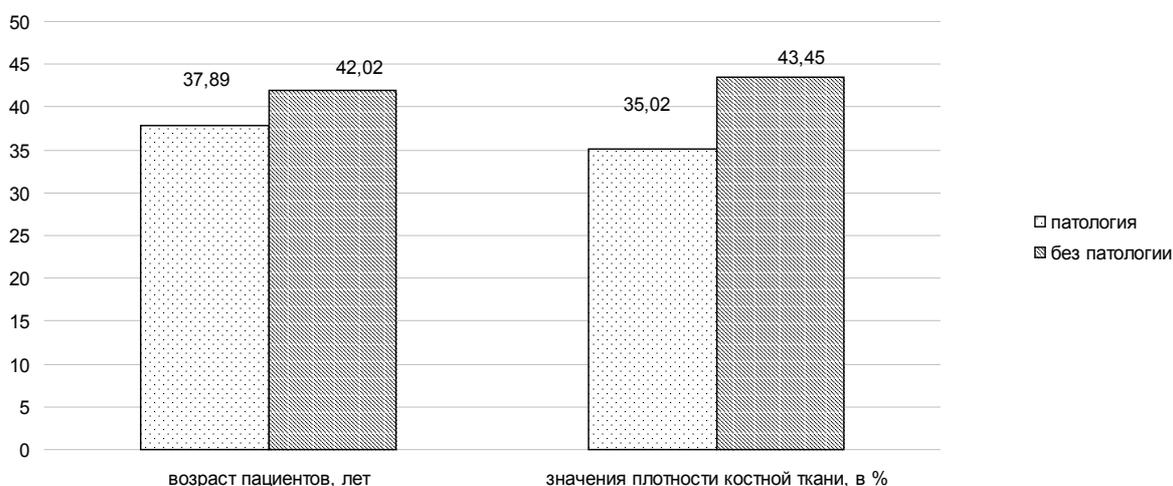


Рисунок 2 – Относительная плотность костной ткани у пациентов с деструктивными процессами в дистальном отделе нижней челюсти.

статистически достоверно ниже у пациентов с деструктивными процессами в области моляров нижней челюсти, чем у пациентов без патологии в костной ткани челюстно-лицевой области ($p < 0,000001$) (рис. 2).

Заключение

Плотность костной ткани у пациентов с деструктивными процессами в челюстно-лицевой области составляет в переднем отделе нижней челюсти (область резцов) $29,00 \pm 7,45\%$, в заднем отделе нижней челюсти (область моляров) – $35,02 \pm 7,46\%$, что статистически достоверно ниже по сравнению с показателями плотности костной ткани лиц без патологии. Таким образом, денситометрия костной ткани с применением цифровых ортопантограмм является диагностически информативным доступным методом исследования и может применяться для диагностики состояния костной ткани челюстей и оценки проводимого лечения.

Литература

1. Смирнов, А. В. Денситометрия костной ткани / А. В. Смирнов // Руководство по остеопорозу / под ред. Л. И. Беневоленской. – Москва : БИНОМ, 2003. – С. 132-150.

References

1. Smirnov AV. Densitometriia kostnoi tkani [Densitometry of a bone tissue]. V: Benevolenskaya LI, red. Rukovodstvo po osteoporozu. Moscow, RF: BINOM; 2003. P. 132-50.
2. Bazhanov NN. Stomatologiya [Odontology]: ucheb. dlia vuzov. Moscow, RF: GEOTAR-MED; 2002. 304 p.
3. Mubarakova LN. Algoritm diagnostiki porazheniia kostnoi tkani cheliuste pri gnoino-vospalitel'nykh zabolevaniakh cheliustno-litsevoi oblasti [Algorithm of diagnostics of a lesion of a bone tissue of jaws at pyoinflammatory diseases of maxillofacial area]. Stomatologiya. 2008;87(3):52-4.
4. Aga-zade AR. Opredelenie plotnosti kostnoi tkani cheliuste pri dental'noi implantatsii na osnove fotodensitometrii [Determination of density of a bone tissue of jaws at dentalny implantation on the basis of a photodensitometry]. Sovrem. stomatologiya. 2010;(1):77-8.

2. Бажанов, Н. Н. Стоматология : учеб. для вузов / Н. Н. Бажанов. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 304 с.
3. Мубаракова, Л. Н. Алгоритм диагностики поражения костной ткани челюстей при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / Л. Н. Мубаракова // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 52-54.
4. Ага-заде, А. Р. Определение плотности костной ткани челюстей при дентальной имплантации на основе фотоденситометрии / А. Р. Ага-заде // Современ. стоматология. – 2010. – № 1. – С. 77-78.
5. Торчинов, В. У. Современные возможности оценки состояния костной ткани / У. В. Торчинов // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – № 5. – С. 28-31.
6. Мэнсфилд, П. Быстрая магнитно-резонансная томография / П. Мэнсфилд // Успехи физ. наук. – 2005. – Т. 175, № 10. – С. 1044-1052.
7. Бондаренко, Н. Н. Измерение оптической плотности костной ткани альвеолярного отростка челюстей при заболеваниях пародонта с помощью трехмерной компьютерной томографии / Н. Н. Бондаренко, Е. В. Балахонцева // Казан. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 660-663.
8. Делмас, П. Д. Биохимические маркеры в оценке метаболизма костной ткани / П. Д. Делмас // Риггз Б. Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Б. Д. Риггз, Л. Дж. Мелтон III. – Москва : БИНОМ ; Санкт-Петербург : Невский диалект, 2000. – С. 345-362.
9. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards / S. Vasikaran [et al.] // Osteoporos Int. – 2010 Feb. – Vol. 22, N 2. – P. 391-420.

Поступила 16.09.2015
Принята в печать 08.10.2015

5. Torchinov VU. Sovremennye vozmozhnosti otsenki sostoianiia kostnoi tkani [Modern opportunities of an assessment of a condition of a bone tissue]. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2005;(5):28-31.
6. Mensfild P. Bystraia magnitno-rezonansnaia tomografiia [Fast magnetic and resonant tomography]. Uspekhi fiz. nauk. 2005;175(10):1044-52.
7. Bondarenko NN, Balakhontseva EV. Izmerenie opticheskoi plotnosti kostnoi tkani al'veoliarnogo otrostka cheliuste pri zabolevaniakh parodonta s pomoshch'iu trekhmernoi komp'iuternoii tomografii [Measurement of optical density of a bone tissue of an alveolar process of jaws at diseases of a parodont by means of a three-dimensional computer tomography]. Kazan. med. zhurn. 2012;93(4):660-3.
8. Delmas PD. Biokhimicheskie markery v otsenke metabolizma kostnoi tkani [Biochemical markers in an assessment of a metabolism of a bone tissue]. V: Riggz BD, Melton III LDzh. Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika, lechenie. Moscow, RF: BINOM; Saint-

-
- Petersburg, RF: Nevskii dialekt; 2000. P. 345-62.
9. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA. Markers

of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):391-420.

Received 16.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Николаюк В.И. – врач-интерн УЗ «Брестская стоматологическая поликлиника»;

Кабанова А.А. – к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Карпенко Е.А. – к.вет.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии. E-mail: arinakabanova@mail.ru – Кабанова Арина Александровна.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СТУДЕНТОВ

Н.Ю. КОНЕВАЛОВА, И.В. ГОРОДЕЦКАЯ, С.А. КАБАНОВА, В.В. КУГАЧ

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

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 121-127.

THE RESEARCH OF PROFESSIONAL COMPETENCE FORMATION IN STUDENTS

N.Y. KONEVALOVA, I.V. GORODETSKAYA, S.A. KABANOVA, V.V. KUGACH

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):121-127.

Резюме.

В соответствии с требованиями государственных образовательных стандартов Республики Беларусь третьего поколения подготовка специалистов должна быть ориентирована на реализацию компетентного подхода. Для оценки деятельности Витебского государственного медицинского университета по формированию профессиональных компетенций у студентов 4-6 курсов лечебного факультета, 3-5 курсов фармацевтического и стоматологических факультетов проведено анкетирование 2137 человек. В результате анализа результатов анкетирования определены основные направления оптимизации образовательного процесса в университете в аспекте формирования профессиональной компетентности будущих специалистов. С учетом предложений студентов об увеличении количества часов для изучения дисциплин «фармакология», «хирургические болезни», «акушерство и гинекология», «внутренние болезни» (лечебный факультет), «фармакология с основами фармакотерапии» (фармацевтический факультет), «терапевтическая стоматология», «стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний» (стоматологический факультет) заведующим кафедрами рекомендовано рассмотреть вопрос о разработке курсов по выбору по этим дисциплинам. При организации образовательного процесса по общепрофессиональным и профессиональным дисциплинам преподавателям необходимо уделять внимание развитию у студентов социально-личностных компетенций в плане формирования основ межличностного общения с пациентами и коллегами, а также с младшим медицинским персоналом и родственниками пациентов.

Ключевые слова: профессиональная компетентность, образовательный процесс, анкетирование студентов.

Abstract.

In accordance with the requirements of the state educational standards of the Republic of Belarus of the third generation the training of specialists must be oriented towards the realization of competence approach. To evaluate the activity of Vitebsk State Medical University aimed at the formation of professional competences in the fourth-sixth-year medical students, the third-fifth-year pharmaceutical and stomatological students 2137 persons have been questioned. In consequence of the analysis of questionnairing results main directions to optimize the educational process at the university in that light have been determined. Regarding the students' suggestions about the increase of the quantity of academic hours for the studying of such disciplines as pharmacology, surgical diseases, obstetrics and gynecology, internal diseases (medical faculty), pharmacology with the fundamentals of pharmacotherapy (pharmaceutical faculty), operative dentistry, pediatric dentistry and prevention of dental diseases (stomatological faculty) the heads of the chairs have been recommended to consider the question of elaboration of courses available at option in these subjects. While organizing the educational process in general professional and professional disciplines the teachers should pay attention to the development of social and personality competences in their students in order to lay the basis for interpersonal communication with their patients and colleagues as well as with junior medical personnel and patients' relatives.

Key words: professional competence, educational process, questionnairing of students.

Динамичное развитие современного общества требует от учреждения высшего образования нового подхода к обучению: выпускники должны иметь не набор готовых знаний, а умение их добывать и перерабатывать, быть подготовленными к жизни и работе в быстро меняющихся условиях. Рост глобальных проблем, которые могут быть решены в рамках международного сообщества, демократизация общества вызывают необходимость формирования современного мышления у молодежи. В условиях информатизации и расширения масштабов межкультурного взаимодействия особую значимость приобретают коммуникабельность и толерантность [1]. Целью высшего медицинского и фармацевтического образования становится подготовка специалистов, способных не только удовлетворять потребности общества в эффективной медицинской и фармацевтической помощи, но и применять и развивать инновационные технологии в медицине и фармации, обладать гибкостью и мобильностью на рынке труда, умеющих принимать самостоятельные решения, преобразовывать свою профессиональную деятельность и социальную среду [2]. Специалист, обладающий всеми перечисленными качествами, был назван компетентным, а его подготовка потребовала компетентного подхода в образовании.

Дж. Равен, почетный доктор Эдинбургского университета, определяет компетентность как специфическую способность, необходимую для эффективного выполнения конкретного действия в определенной области и включает знания, предметные навыки, способ мышления и ответственность за свои действия [3]. По определению И.А. Зимней, под компетентностью понимают основывающийся на знаниях интеллектуально и личностно обусловленный опыт социально-профессиональной деятельности человека [4]. С точки зрения А.В.Хуторского, компетентность – это владение специалистом соответствующей компетенцией, включающей его личностное отношение к ней и виду деятельности [5].

Реализация компетентного подхода в подготовке выпускников учреждений высшего образования является требованием принятых в Республике Беларусь государственных образовательных стандартов третьего поколения. Он обеспечивает приобретение

необходимых академических, социально-личностных и профессиональных компетенций. В соответствии со стандартами, компетентность – это выраженная способность применять свои знания; компетенция – знания, умения, опыт и личностные качества, необходимые для решения теоретических и практических задач [6-8].

Компетентностный подход предполагает новую роль студента в образовательном процессе: из пассивного потребителя знаний он должен стать их активным создателем, способным критически мыслить, планировать свою самостоятельную работу, проявлять инициативу, формулировать проблемы и находить пути решения, в том числе в нестандартных ситуациях [9].

Накоплен определенный опыт взаимодействия со студентами с целью оптимизации образовательного процесса в учреждении образования "Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет" (ВГМУ) в период подготовки и проведения экзаменационных сессий [10-12], выявления их отношения к деятельности университета по формированию профессиональной компетентности будущих специалистов медицинского профиля [13].

Цель настоящего исследования – оценить деятельность ВГМУ по формированию профессиональных компетенций у студентов лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов.

Материал и методы

Проведено анкетирование студентов 4-6 курсов лечебного факультета и 3-5 курсов фармацевтического и стоматологического факультетов Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ) по компетентностному подходу в образовании. В анкетировании приняли участие 1455 студентов лечебного, 528 студентов фармацевтического и 154 студента стоматологического факультета – всего 2137 человек.

Были предложены следующие анкеты:

Анкета исследования формирования профессиональной компетентности студентов

1. Понимаете ли Вы сущность понятия «компетентность»?

2. Дайте определение понятию «компетентность».

3. Понимаете ли Вы сущность понятия «профессиональная компетентность»?

4. Дайте определение понятию «профессиональная компетентность».

5. Какие компетенции Вы считаете наиболее важными в будущей профессии?

6. Какие показатели компетентности Вы считаете необходимыми для профессиональной деятельности?

7. Приобретаете ли Вы вышеперечисленные компетенции во время обучения в университете?

8. Что мешает приобретению Вами необходимых компетенций?

Анкета исследования идентификации и рейтинговой оценки показателей профессиональной компетентности студентов

1. Мотивационный критерий сформированности профессиональной компетентности.

Что побудило Вас выбрать профессию врача?

2. Информационно-познавательный критерий сформированности профессиональной компетентности.

2.1. Оцените качество знаний на различных этапах получения образования.

2.2. Какие профессиональные дисциплины требуют увеличения учебных часов для их изучения?

2.3. Назовите социально-гуманитарные, общепрофессиональные и профессиональные дисциплины и их разделы, требующие увеличения количества часов на их изучение.

2.4. Каких необходимых дисциплин не хватает в учебном плане подготовки по Вашей специальности? (перечислить)

2.5. Какие дисциплины, на Ваш взгляд, являются ненужными в учебном плане подготовки по Вашей специальности?

3. Операционно-действенный критерий сформированности профессиональной компетентности. Самооценка уровня практических навыков

4. Оценочный критерий сформированности профессиональной компетентности.

4.1. Как Вы способны проявить свои профессиональные качества?

4.2. Как Вы способны обследовать пациента?

4.3. Умеете ли Вы после обследования провести необходимую (в пределах пройденного материала) лечебную манипуляцию?

5. Удалось ли Вам освоить деонтологические принципы общения?

6. Как Вы научились соблюдению деонтологических принципов общения?

7. Удалось ли Вам усвоить основы межличностного общения?

8. Как Вы научились межличностному общению?

9. Оцените уровень преподавания дисциплин и квалификации преподавателей.

10. Ваше эмоциональное состояние перед началом самостоятельной практической работы?

11. Считаете ли Вы себя конкурентоспособным специалистом на рынке труда оказания медицинской помощи?

12. Считаете ли Вы полученное медицинское образование качественным?

13. Правильным ли оказался выбор ВГМУ по уровню преподавания?

14. Оцените уровень вузовской подготовки.

15. Оправдались ли Ваши ожидания и представления о вузе?

16. Что явилось для Вас в процессе обучения в вузе наиболее сложным?

17. Какие профессиональные качества Вы считаете необходимыми для будущего врача?

18. Какие умения и навыки как профессиональные, так и личностные, по Вашим наблюдениям, требуют работодатели от выпускников и как Вы оцениваете их важность?

Результаты и обсуждение

Исследование формирования профессиональной компетентности

Анализ исследования особенностей формирования профессиональной компетентности показал, что большинство студентов старших курсов всех факультетов правильно понимают суть понятий «Компетентность» и «Профессиональная компетентность». Среди компетенций, отмеченных в образовательных стандартах по специальностям, наиболее важными, по мнению студентов лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов, являются профессиональные компетенции. При этом наиболее важными показателями профессиональной компетентности, которые отметили студенты лечебного факультета являются: проведение диагности-

ки здоровья человека; оказание медицинской помощи при наиболее распространённых заболеваниях, травмах, расстройствах, включая неотложные и угрожающие жизни пациента состояния, а наименее важными – использование основных законов естественнонаучных дисциплин в профессиональной деятельности, применение знаний и умений, полученных по общеуниверситетским дисциплинам, для сохранения, восстановления и укрепления здоровья населения. Студенты фармацевтического факультета считают наиболее важными показателями профессиональной компетентности умение читать рецепты на латинском языке и проверять правильность их выписки и оформления; проводить фармацевтическое консультирование медицинских работников и населения по вопросам медицинского применения лекарственных средств, реализуемых по рецепту и без рецепта врача; консультировать население по вопросу правильного хранения и утилизации лекарственных средств в домашних условиях; оказывать неотложную медицинскую помощь. Для студентов стоматологического факультета наиболее значимы такие показатели профессиональной компетентности, как навыки диагностики стоматологических заболеваний, лечения и реабилитации пациентов, организации и оказания неотложной помощи, а также профилактики заболеваний зубочелюстной системы и органов полости рта. 95% опрошенных студентов всех факультетов считают, что они приобретают выше перечисленные компетенции во время учебы.

Наиболее существенными показателями академической компетентности, которые студенты считают необходимыми для профессиональной деятельности, являются умение применять базовые научно–теоретические знания для решения теоретических и практических задач; умение учиться, повышать свою квалификацию в течение всей жизни; умение работать самостоятельно, а наименее важными - иметь навыки, связанные с использованием технических средств, управлением информацией и работой с компьютером; владение исследовательскими навыками.

Наиболее важными показателями социально-личностной компетентности, которые студенты считают необходимыми для профессиональной деятельности, являются умение работать в команде; способность к межлич-

ностным коммуникациям; способность к критике и самокритике, а наименее важным – обладать качествами гражданственности.

Основными факторами, мешающими приобретению необходимых компетенций, студенты более младших курсов считают личную пассивность, а на старших курсах перенасыщенность учебных программ.

Последнее отмечено по следующим дисциплинам, изучаемым на лечебном факультете: 4 курс (50,6% опрошенных) – общественное здоровье и здравоохранение (8,6%), акушерство и гинекология и хирургические болезни (6,5%), педиатрия (7,6%); 5 курс (68,6% опрошенных) – общественное здоровье и здравоохранение (11,2%), акушерство и гинекология (10,2%), педиатрия (8,6%); 6 курс (65,8% опрошенных студентов) – анестезиология и реаниматология (18,2%), акушерство и гинекология (9,2%), клиническая иммунология и аллергология (6,6%), педиатрия (6,3%).

По мнению студентов фармацевтического факультета, отмечается перенасыщенность следующих учебных дисциплин: 3 курс – фармацевтическая химия (25,8%); 4 курс – фармацевтическая химия (35,0%), промышленная технология (18,6%), организация и экономика фармации (9,0%), военная подготовка и медицина экстремальных ситуаций (6,2%); 5 курс – промышленная технология (21,1%), фармацевтическая химия (13,7%), менеджмент в фармации (8,1%), организация и экономика фармации (6,8%), токсикологическая химия (6,2%).

Студенты стоматологического факультета отметили перенасыщенность таких дисциплин, как: 3 курс - стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний (12,7%), ортопедическая стоматология (7,3%), 4 курс - стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний (7,8%), 5 курс – коммунальная стоматология (14,6%), стоматология детского возраста (10,4%), челюстно-лицевая хирургия и хирургическая стоматология – 8,3%.

Исследование идентификации и рейтинговой оценки показателей профессиональной компетентности

1. Мотивационный критерий сформированности профессиональной компетентности.

При изучении мотивационного критерия получения профессиональной компетентности

отмечено, что для более 70% респондентов – студентов лечебного факультета – наиболее значимым фактором для выбора профессии врача является желание помогать больным людям и заботиться о здоровье близких. В то же время около 10% отметили, что для них важна перспектива работать в органах управления здравоохранением, где важно лишь наличие диплома, а не отдельная специальность, в том числе врача (наименее популярный ответ). Более 60% студентов стоматологического и фармацевтического факультетов отметили в качестве мотивационного критерия получения профессиональной компетентности материальную заинтересованность и престиж специальности.

2. Информационно-познавательный критерий сформированности профессиональной компетентности

Изучение информационно-познавательного критерия получения профессиональной компетентности позволило установить, что 45% студентов считают качество знаний, полученных в ВГМУ, высоким, 53% – достаточным.

По мнению студентов лечебного факультета, требуют увеличения учебных часов для изучения следующие профессиональные дисциплины: 4 курс – хирургические болезни (2,7%), 5 курс – акушерство и гинекология (4,5%), 6 курс – внутренние болезни (3,1%), а среди общепрофессиональных и социально-гуманитарных дисциплин – топографическая анатомия (4 курс), иностранный язык (5 курс), фармакология (6 курс). На фармацевтическом факультете – фармакология (4,3% студентов 5 курса и 6,8% студентов 4 курса), клиническая фармакология с основами фармакотерапии (9,9% студентов 5 курса). На стоматологическом факультете – терапевтическая стоматология (3 курс – 12,7%, 4 курс – 9,8%), стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний (5 курс – 6,3%). Студенты считают, что в учебную программу необходимо включить такие дисциплины, как эмбриология, деонтология, а ненужными полагают дисциплины социально-гуманитарного блока.

3. Операционно-действенный критерий сформированности профессиональной компетентности. Самооценка уровня практических навыков

Среди профессиональных качеств, которые студенты лечебного факультета способны

проявить в будущей практической деятельности, преобладает умение самостоятельно обследовать пациента – более 90% ответов, при этом 65% полагают, что могут сделать это в полном объеме. Более 86% студентов фармацевтического факультета могут провести фармацевтическую экспертизу рецепта врача, около 75% – провести консультирование населения по применению лекарственных средств, около 70% – изготовить лекарственное средство и оформить его к отпуску, около 50% – осуществить проверку качества лекарственного средства и провести необходимые кассовые мероприятия. Более 90% студентов стоматологического факультета могут самостоятельно обследовать пациента, более 80% – установить диагноз, более 70% – выбрать метод лечения, 35% – дифференцировать непрофильное заболевание. 90% опрошенных полагают, что умеют после обследования провести необходимую (в пределах пройденного материала) лечебную манипуляцию, из них 65% – частично.

60% студентов считают, что им удалось освоить деонтологические принципы общения в полном объеме, а 35% – частично. Большинству студентов удалось освоить основы межличностного общения с пациентами и коллегами, в основном, в медицинских учреждениях (50%) и в вузе (40%) и не удалось с младшим медицинским персоналом и родственниками пациентов. 80-90% студентов всех факультетов оценили уровень квалификации преподавателей и преподавания дисциплин как высокий и достаточный, при этом для профильных дисциплин этот показатель составил 95%.

Наиболее важным профессиональным качеством, необходимым для будущего врача, студенты считают знания (20%), а выпускники – еще и внимательность к пациентам (24%). По мнению студентов, наиболее важными качествами, которые работодатели требуют от выпускников, являются знания, практические навыки (около 90% ответов) и умение общаться с пациентами (60%), а наименее важными – умение пользоваться компьютером (60% ответов), знание иностранного языка (40%), умение общаться с коллегами (10%).

Заключение

Анализ ответов студентов на вопросы анкеты позволил определить основные на-

правления оптимизации образовательного процесса в университете в аспекте формирования профессиональной компетентности будущих специалистов:

1. С учетом предложений студентов увеличить количество учебных часов для изучения дисциплин: фармакология, хирургические болезни, акушерство и гинекология, внутренние болезни (лечебный факультет), фармакология, клиническая фармакология с основами фармакотерапии (фармацевтический факультет), терапевтическая стоматология, стоматология детского возраста и профилактика стоматологических заболеваний (стоматологический факультет), рекомендовать заведующим кафедрами, на которых преподаются указанные дисциплины, рассмотреть вопрос о разработке курсов по выбору по этим дисциплинам.

2. При организации образовательного процесса по общепрофессиональным и профессиональным дисциплинам преподавателям необходимо уделить внимание развитию у студентов социально-личностных компетенций в плане формирования основ межличностного общения с пациентами и коллегами, а также с младшим медицинским персоналом и родственниками пациентов.

Литература

1. Компетентностно-ориентированное обучение в медицинском вузе [Электронный ресурс] : учеб.-метод. пособие / А. И. Артюхина [и др.] ; под ред. Е. В. Лопановой. – 2-е изд., стер. – Москва : ФЛИНТА, 2014. – 256 с.
2. Смаилова, Ж. К. Некоторые аспекты компетентностного подхода в высшем медицинском образовании / Ж. К. Смаилова // Наука и здравоохранение. – 2010. – № 1. – С. 43-44.
3. Равен, Дж. Компетентность в современном обществе: выявление, развитие и реализация [Электронный ресурс] / Дж. Равен. – Москва, 2002. – Режим доступа: <http://fanread.ru/book/1039740/>. – Дата доступа: 31.05.2015.
4. Зимняя, И. А. Ключевые компетенции – новая парадигма

результата образования [Электронный ресурс] / И. А. Зимняя // Российский государственный гуманитарный институт. Аспирантура и докторантура [сайт]. – Режим доступа: <http://aspirant.rggu.ru/article.html?id=50758>. – Дата доступа: 31.05.2015.

5. Хуторской, А. В. Ключевые компетенции как компонент личностно-ориентированной парадигмы [Электронный ресурс] / А. В. Хуторской – Режим доступа: <http://vmeste.opredelim.com/docs/77200/index-30064.html>. – Дата доступа: 31.05.2015.
6. ОСВО 1-79 01 01-2013. Высшее образование. Вторая ступень (магистратура). Специальность 1-79 80 01 Акушерство и гинекология. Степень магистр медицинских наук = Высшая адукацыя. Другая ступень (магистратура). Спецыяльнасць 1-79 80 01 Акушэрства і гінекалогія. Ступень магістр медыцынскіх навук. – Введ. 2013-08-30. – Минск, 2013. – 17 с.
7. ОСВО 1-79 01 07-2013. Высшее образование. Первая ступень. Специальность 1-79 01 07 Стоматология. Квалификация врач = Высшая адукацыя. Першая ступень. Спецыяльнасць 1-79 01 07 Стаматалогія. Кваліфікацыя урач. – Введ. 2013-08-30. – Минск, 2013. – 50 с.
8. ОСВО 1-79 01 08-2013. Высшее образование. Первая ступень. Специальность 1-79 01 08 Фармация. Квалификация провизор = Высшая адукацыя. Першая ступень. Спецыяльнасць 1-79 01 08 Фармацыя. Кваліфікацыя правізар. – Введ. 2013-08-30. – Минск, 2013. – 52 с.
9. Волкова, Т. И. Роль и организация самостоятельной работы студентов при формировании профессиональной компетенции [Электронный ресурс] / Т. И. Волкова, А. М. Мойсинович. – Режим доступа: http://www.gvw-rggu.narod.ru/section/section1/stati2012/volkova_moysinovich.htm. – Дата доступа: 31.05.2015.
10. Учебный процесс глазами преподавателей и студентов / В. П. Дейкало [и др.] / Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 173-179.
11. Кабанова, С. А. Результаты анкетирования студентов-выпускников стоматологического факультета / С. А. Кабанова // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 184-185.
12. Кугач, В. В. Результаты анкетирования студентов-выпускников фармацевтического факультета дневной формы получения образования / В. В. Кугач, Е. А. Серак // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 186-187.
13. Городецкая, И. В. Отношение студентов ВГМУ к использованию рейтинговой системы оценки знаний / И. В. Городецкая, Э. А. Загнойко // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 169-173.

Поступила 15.09.2015

Принята в печать 08.10.2015

References

1. Artiukhina AI, Getman NA, Golubchikova MG, Lopanova EV, Rabochikh TB, Rybakova NN, Lopanova EV, red. Kompetentnostno-orientirovannoe obuchenie v meditsinskom vuze [The competence-based focused

training in medical school] [Elektronnyi resurs]: ucheb.-metod. posobie. 2-e izd., ster. – Moscow, RF: FLINTA; 2014. 256 p.

2. Smailova ZhK. Nekotorye aspekty kompetentnostnogo podkhoda v vysshem meditsinskom obrazovanii [Some aspects of competence-based approach in the

- higher medical education]. *Nauka i zdravookhranenie*. 2010;(1):43-4.
3. Raven, Dzh. Kompetentnost' v sovremennom obshchestve: vyivlenie, razvitie i realizatsiia [Competence of modern society: identification, development and realization] [Elektronnyi resurs]. Moscow, RF; 2002. Rezhim dostupa: <http://fanread.ru/book/1039740/>. Data dostupa: 31.05.2015.
 4. Zimniaia IA. Kliuchevye kompetentsii – novaia paradigma rezul'tata obrazovaniia [Key competences – a new paradigm of result of education] [Elektronnyi resurs]. Rossiiskii gosudarstvennyi gumanitarnyi institut. Aspirantura i doktorantura [sait]. Rezhim dostupa: <http://aspirant.rggu.ru/article.html?id=50758>. Data dostupa: 31.05.2015.
 5. Khutorskoy AV. Kliuchevye kompetentsii kak komponent lichnostno-orientirovannoi paradigmy [Key competences as a component of the personal focused paradigm] [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://vmeste.opredelim.com/docs/77200/index-30064.html>. Data dostupa: 31.05.2015.
 6. OSVO 1-79 01 01-2013. Vysshee obrazovanie. Vtoraia stupen' (magistratura). Spetsial'nost' 1-79 80 01 Akusherstvo i ginekologiya. Stupen' magistr meditsinskikh nauk = Vysheishaia adukatsiia. Drugaia stupen' (magistratura). Spetsial'nost' 1-79 80 01 Akusherstva i ginekologiya. Stupen' magistr meditsynskikh nauk [OCBO 1-79 01 01-2013. The higher education. Second step (magistracy). Specialty 1-79 80 01 Obstetrics and gynecology. Degree master of medical sciences]. Vved. 2013-08-30. Minsk, RB; 2013. 17 p.
 7. OSVO 1-79 01 07-2013. Vysshee obrazovanie. Pervaia stupen'. Spetsial'nost' 1-79 01 07 Stomatologiya. Kvalifikatsiia vrach = Vysheishaia adukatsiia. Pershaia stupen'. Spetsial'nost' 1-79 01 07 Stomatologiya. Kvalifikatsiia vrach [OCBO 1-79 01 07-2013. The higher education. First step. Specialty 1-79 01 07 Odontology. Qualification doctor]. Vved. 2013-08-30. Minsk, RB; 2013. 50 p.
 8. OSVO 1-79 01 08-2013. Vysshee obrazovanie. Pervaia stupen'. Spetsial'nost' 1-79 01 08 Farmatsiia. Kvalifikatsiia provizor = Vysheishaia adukatsiia. Pershaia stupen'. Spetsial'nost' 1-79 01 08 Farmatsiia. Kvalifikatsiia pravizar [OCBO 1-79 01 08-2013. The higher education. First step. Specialty 1-79 01 08 Pharmaceutics. Qualification pharmacist]. Vved. 2013-08-30. Minsk, RB; 2013. 52 p.
 9. Volkova TI, Moysinovich AM. Rol' i organizatsiia samostoiatel'noi raboty studentov pri formirovani professional'noi kompetentsii [Role and the organization of independent work of students when forming professional competence] [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://www.gvw-rggu.narod.ru/section/section1/stati2012/volkova_moysinovich.htm. Data dostupa: 31.05.2015.
 10. Deykalo VP, Konevalova NYu, Gaydukova AV, Gorodetskaya IV, Kabanova SA, Kugach VV, Pristupa VV, Taller VA. Uchebnyi protsess glazami prepodavatelei i studentov [Educational process by eyes of teachers and students]. *Vestn. VGMU*. 2011;10(4):173-9.
 11. Kabanova SA. Rezul'taty anketirovaniia studentov-vypusnikov stomatologicheskogo fakul'teta [Results of questioning of students graduates of stomatologic faculty]. *Vestn. VGMU*. 2014;13(4):184-5.
 12. Kugach VV, Serak EA. Rezul'taty anketirovaniia studentov-vypusnikov farmatsevticheskogo fakul'teta dnevnoi formy polucheniia obrazovaniia [Results of questioning of students graduates of pharmaceutical faculty of a day form of education]. *Vestn. VGMU*. 2014;13(4):186-7.
 13. Gorodetskaya IV, Zagnoyko EA. Otnoshenie studentov VGMU k ispol'zovaniiu reitingovoi sistemy otsenki znaniy [Relation of students of VGMU to use of rating system of an assessment of knowledge]. *Vestn. VGMU*. 2014;13(3):169-73.

Received 15.09.2015

Accept 08.10.2015

Сведения об авторах:

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе и международным связям, профессор кафедры общей и клинической биохимии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, профессор кафедры нормальной физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, декан стоматологического факультета, доцент кафедры стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, декан фармацевтического факультета, доцент кафедры организации и экономики фармации УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», деканат лечебного факультета. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

О РАЗВИТИИ ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ВИТЕБСКОМ РЕГИОНЕ

Известно, что трансплантация является стандартом лечения пациентов с терминальными заболеваниями почек. Учитывая высокую клиническую эффективность и хорошие отдаленные результаты, количество пациентов, ожидающих трансплантацию почки, в Республике Беларусь неуклонно возрастает. Это связано с тем, что трансплантация является в настоящее время реальной альтернативой перитонеальному диализу и программному гемодиализу. Как известно, диализ подразумевает под собой необходимость соблюдения четкого распорядка, связанного с ежедневным введением диализирующих растворов в брюшную полость для пациентов на перитонеальном диализе либо прохождению многочасовых сеансов диализа, как минимум три раза в неделю, для пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Естественно, это полностью меняет образ жизни данной категории пациентов, делая их полностью зависимыми от этой жизненно необходимой процедуры. В то время как трансплантация почки позволяет большинству пациентов полностью отказаться от диализа и вернуться к труду и социально активной жизни. Также необходимо отметить, что пересадка почки является более экономически выгодной процедурой, чем содержание пациентов на перитонеальном диализе и гемодиализе. Так, по данным статистики, финансовые затраты на одного пациента на гемодиализе составляют около 9 тысяч долларов в год, на перитонеальном диализе – 12,6 тысяч долларов в год. Расходы же на трансплантированного пациента составляют около 5,5 тысяч долларов в год.

Учитывая ежегодно увеличивающиеся количество пациентов в листе ожидания трансплантации почки, была разработана Республиканская программа открытия отделений трансплантации в регионах, что позволит снизить нагрузку на РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», увеличить количество трансплантаций почки и максимально приблизить медицинскую помощь непосредственно к пациенту. Первое такое отделение было открыто на базе Брестской областной клинической больницы в 2011 году, затем последовало открытие аналогичных отделений в Гомельской и Гродненской областях. Запуск программы трансплантации в Витебской области был запланирован на 2015 год. С этой целью уже в 2014 году на базе Витебской областной клинической больницы было открыто отделение хирургической гепатологии и трансплантации. Как известно, трансплантология является одним из самых высокотехнологических видов оказания медицинской помощи ввиду того, что, помимо технической сложности самих оперативных вмешательств, не менее сложным является и послеоперационное ведение пациентов, связанное с назначением иммуносупрессивной терапии. В связи с этим, специалисты отделения неоднократно проходили стажировки в РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», а также в ведущих трансплантологических центрах Германии. Из числа сотрудников отделения сформирована областная бригада мультиорганного забора, которая функционирует уже на протяжении 2 лет и в полном объеме владеет техникой эксплантации органов. Усовершенствования претерпела и материально – техническая база: операционный блок, анестезиолого – реанимационная служба были доукомплектованы необходимым оборудованием и материалами.

Результатом многолетней целенаправленной работы стала первая гетеротопическая трансплантация почки в Витебской области, которая была выполнена на базе отделения хирургической гепатологии и трансплантации Витебской областной клинической больницы 14 сентября 2015 года. Реципиентом послужила 30-летняя женщина, страдающая терминальной стадией хронической почечной недостаточности, развившейся на фоне нейрогенного заболевания мочевого пузыря. Пациентка до этого уже в течение 5 месяцев находилась на перитонеальном диализе. Операция прошла в штатном режиме, послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка была выписана на 14 сутки после операции в удовлетворительном состоянии, не needing в дальнейшем выполнении перитонеального диализа.

Следующая по счету операция трансплантации почки была выполнена менее чем через сутки (15.09.15) пациенту 41 года с диагнозом «гипертоническая нефропатия, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, хроническая болезнь почек, 5 стадия». Пациент 3 меся-

ца находился на программном гемодиализе. Обе операции проведены с участием специалистов РНПЦ «Трансплантации органов и тканей».

Спустя месяц, 14 октября 2015 года, выполнена очередная пересадка почки мужчине, страдающему поликистозом почек и находящемуся на гемодиализе в течение 10 месяцев. Операция выполнена силами сотрудников отделения, кафедр госпитальной хирургии и хирургии факультета повышения квалификации специалистов Витебского государственного медицинского университета и прошла в штатном режиме. Пациент был выписан на амбулаторное лечение через 12 суток после операции с удовлетворительной почечной функцией и более не нуждался в гемодиализе.

Следующим важным этапом развития службы является открытие амбулаторного кабинета трансплантации, в котором будет вести прием высококвалифицированный врач-нефролог, прошедший обучение по ведению пациентов после пересадки почки. Это даст возможность пациентам, проживающим в Витебской области, которым выполнена гетеротопическая трансплантация почки, получать иммуносупрессивные препараты, обследоваться и выполнять корректировку лечения, не выезжая для этого в РНПЦ «Трансплантации органов и тканей» г. Минска.

В целом, развитие программы трансплантации органов в Витебском регионе будет способствовать дальнейшему совершенствованию хирургических и профессиональных навыков, развитию такого направления трансплантологии, как трансплантация печени, позволит внедрять различные современные трансплантационные технологии в лечебный процесс, что, естественно, даст возможность постоянно улучшать качество оказания медицинской помощи населению Витебской области.

*Ассистент кафедры госпитальной хирургии
УО «ВГМУ», к.м.н. М.М. Савчук*

ПРОФЕССОРА ИЗ ЛИТВЫ ПРОЧИТАЛИ ЛЕКЦИИ СТУДЕНТАМ ВГМУ



Уже более года действует договор о сотрудничестве между Литовским университетом наук здоровья и УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Данное сотрудничество является взаимовыгодным и включает в себя обмен делегациями, опытом подготовки будущих врачей, выступление с лекциями.

В октябре 2015 г. наш университет посетила делегация Каунасских клиник Литовского университета наук здоровья в составе: Ритис Римдейка, д.м.н., профессор, руководитель

Клиники пластической и реконструктивной хирургии (полноправный член Общества пластической и реконструктивной хирургии Литвы, президент ассоциации лечения ран в Литве, полноправный член Общества лечения ран ассоциации управления Европы) и Лютаурас Лабанаускас, д.м.н., профессор, президент Союза врачей Литвы, руководитель гастроэнтерологического отделения Клиники детских болезней Каунасских клиник Литовского университета наук здоровья.

Наши коллеги посетили учреждения здравоохранения г. Витебска: УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», УЗ «Витебская областная детская клиническая больница», УЗ «Витебская областная клиническая больница» и клинику ВГМУ, где ознакомились с условиями работы, диагностическими и лечебными возможностями учреждений, пообщались с коллегами и прочитали лекции для врачей и курсантов факультета повышения квалификации специалистов и переподготовки кадров. Гости представили научные материалы и

исследования в области аллергологии, лечении ран, использования стволовых клеток. Также Ритис Римдейка и Лютаурас Лабанаускас прочитали лекции студентам 3-го и 4-го курсов лечебного факультета.

Наши гости предложили расширить сотрудничество, используя возможности телемедицины в качестве консультативной электронной диагностики. Это позволит значительно расширить аудиторию и экономить финансовые средства. Кроме того, предложено проводить совместные ТВ-конференции для врачей, преподавателей и студентов.

Данный визит позволил нам обменяться опытом работы и наметить дальнейшие планы на сотрудничество с нашими коллегами.

СТАЖИРОВКА СТУДЕНТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ В ПОЗНАНЬСКОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ ИМ. К. МАРЦИНКОВСКОГО

С 3 по 21 сентября 2015 года группа студентов фармацевтического факультета Витебского государственного медицинского университета проходила учебную стажировку на базе Познаньского медицинского университета им. К. Марцинковского. В рамках международного обмена это была шестнадцатая поездка студентов нашего факультета в Польшу, г. Познань.

За время стажировки студенты познакомились с организацией работы кафедр и их материально-техническими базами: неорганической и аналитической химии, органической химии, химической технологии лекарственных средств, фармацевтической химии, фармацевтической биохимии, микробиологии, фармакогнозии, фармацевтической ботаники, фармацевтической технологии, фармакологии, фармакоэкономики, кафедры здорового питания, а также истории медицинских наук. Особый интерес вызвало выполнение научной работы на кафедрах. Была предоставлена возможность посмотреть магистерские работы студентов, выполнением которых завершается обучение в университете, а также кандидатских диссертаций. Отдельное внимание уделено прохождению практики и интернатуры студентами (организация, оформление документов, подведение итогов).

Изучен опыт работы аптек в Республике Польша, проведен сравнительный анализ с принципами организации аптек в Республике Беларусь (порядок открытия и функционирования; организация аптечного изготовления лекарственных средств; использование принципов мерчандайзинга, ассортиментная, ценовая политики; вопросы фармацевтической опеки и др.).

Во время стажировки также было уделено внимание промышленному производству лекарственных средств. Посещен завод «Gal», специализирующийся на производстве мягких желатиновых капсул, оборудованный химической и микробиологической лабораториями. На заводе производятся лекарственные средства, биологически активные добавки к пище и косметические средства.

По итогам учебной стажировки студентам были вручены сертификаты.



ПРОХОЖДЕНИЕ ПРАКТИКИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ СТУДЕНТАМИ ВГМУ

В соответствии с Договором о сотрудничестве между Витебским государственным медицинским университетом и Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академией (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация) и Договором о проведении производственной практики в Санкт-Петербургскую государственную химико-фармацевтическую академию для прохождения производственной практики по фармакогнозии в период с 02.07.2015 г. по 18.07.2015 г. студентов 3 курса фармацевтического факультета. Руководителем группы была доцент кафедры фармакогнозии с курсом ФПК и ПК Кузьмичёва Наталья Алексеевна.

СЕМИНАР НА ТЕМУ «МЕЖДУНАРОДНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ НОРМЫ ЗАЩИТЫ МЕНЬШИНСТВ И ИХ РОЛЬ В ОБЕСПЕЧЕНИИ РАВЕНСТВА»

21 сентября 2015 г. на базе Витебского государственного медицинского университета прошёл однодневный семинар на тему «Международные и национальные нормы защиты меньшинств и их роль в обеспечении равенства», организованный Европейским центром по вопросам меньшинств (ЕЦВМ). По результатам семинара были собраны мнения участников по заданной тематике, которые в дальнейшем будут использоваться в разработке рекомендаций и отчетов.

Этот семинар станет первой ступенькой к дальнейшему плодотворному сотрудничеству в рамках этого и последующих проектов, которые планируются проводить на территории Беларуси Европейским центром по вопросам меньшинств.

АКАДЕМИЧЕСКАЯ МОБИЛЬНОСТЬ

В рамках Государственной программы развития высшего образования на 2011-2015 годы в октябре этого года ВГМУ принял на чтение лекций 5 специалистов высшего медицинского и фармацевтического образования из Познаньского медицинского университета им. К.Марцинковского, Литовского университета наук здоровья, Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии и Самарского государственного медицинского университета. 5 сотрудников ВГМУ прошли краткосрочные стажировки в высших учебных заведениях Российской Федерации.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

Требования к рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения — 3 страницы, обзор литературы — 15 страниц.

Рукопись статьи должна включать следующие элементы: титульный лист; резюме; фамилию и инициалы автора (авторов), название; введение, основную часть, выводы (заключение); список использованной литературы.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение». Структура основной части других видов статей определяется авторами. Рекомендуется в объемных работах использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи (не более 40-45 знаков); ключевые слова (не более 6), официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Ключевые слова для составления указателя приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. В сведениях для авторов указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела). В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс

и адрес, место работы, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Структурированное резюме оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (200-250 слов) должно ясно излагать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью. Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов. В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также пристатейные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В разделе «Введение» оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны предоставить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа. В конце раздела подробно описываются методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Выводы (заключение) должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к реферату). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список печатается как отдельный раздел рукописи. 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-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального сниже-

ния неполноты или неточности информации в приводимых приставных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. Размеры полей: сверху — 2 см; снизу — 2 см; слева — 2 см; справа — 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть отпечатаны на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго экземпляра статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. 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. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Порядок рецензирования и публикации

Рукописи научных статей, поступающие в редакцию журнала, регистрируются, проходят первичную экспертизу и рецензирование.

1. Первичная экспертиза проводится ответственным секретарем. При первичной экспертизе рассматриваются сопроводительные документы, оценивается соответствие научной статьи профилю журнала, правилам оформления и требованиям, установленным редакцией журнала.

При соответствии рукописи научной статьи профилю журнала, установленным правилам и требованиям она принимается редакцией и направляется на рецензию, в случае несоответствия - статья отклоняется без дальнейшего рецензирования.

2. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят через институт рецензирования. Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Рецензент назначается главным редактором (заместителем главного редактора) журнала из членов редколлегии, редакционного совета. В качестве рецензентов могут привлекаться также ведущие специалисты Республики Беларусь и стран СНГ, имеющие ученую степень. При необходимости могут назначаться дополнительные рецензенты, являющиеся специалистами в отдельных областях. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют публикации по тематике рецензирования в течение последних трех лет. Рецензирование проводится конфиденциально. Срок рецензирования статей – 1 месяц.

Рецензенты представляют в редакцию рецензию, в которой должны быть отражены актуальность выполненных исследований, полнота и достоверность приводимых сведений, степень новизны результатов, их научная и практическая значимость, экономическая и социальная ценность, а также обоснованные выводы о статье в целом, замечания, а при необходимости – рекомендации по ее улучшению. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Оригиналы рецензий хранятся в редакции издания в течение пяти лет.

По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК Республики Беларусь, ВАК Российской Федерации, ВАК Украины.

3. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или пись-

менном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы имеют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным, конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования.

4. Автор в срок до одного месяца должен представить в редакцию исправленную рукопись, которая направляется на повторное рецензирование. После получения положительного заключения рецензентов окончательное решение о целесообразности публикации принимается редакционной коллегией. В случае несогласия с мнением рецензентов автор имеет право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала, который будет рассмотрен редакционной коллегией. Неспособность или нежелание автора учесть обоснованные замечания и рекомендации рецензентов является основанием для отклонения статьи от дальнейшего рассмотрения.

В спорных случаях статья может направляться на рецензию дополнительному рецензенту. На заседании редакционной коллегии при решении вопроса о допуске статьи к публикации рассматриваются все полученные рецензии, а также ответы автора. В случае получения трех отрицательных рецензий рукопись больше не рассматривается редакционной коллегией.

5. После принятия редакционной коллегией решения о допуске статьи к публикации ответственный секретарь информирует об этом автора и указывает сроки публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

6. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должно поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

7. Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьютерами, к рассмотрению не принимаются.

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Правила для авторов в 2014 г. изменены и приведены в соответствие с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Подписано в печать 08.10.2015 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 15,58

Тираж 100 экз. Заказ №

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Отпечатано на ризографе в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.