



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№1/2015

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974 г.)



Победитель VIII  
Национального  
конкурса  
«Золотая Литера»  
в номинации  
«Лучшее  
специализированное,  
отраслевое издание»  
(2012 г.)

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь  
для опубликования результатов диссертационных исследований  
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в систему Российского научного цитирования

#### Редакционная коллегия:

БАРКОВСКИЙ Е. В.  
БЕЛЕЦКИЙ А. В.  
БЮХЛЕР М. В. (Германия)  
ВЕКСНЕР С. (США)  
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.  
ВОРОБЕЙ А. В.  
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.  
ДЕДОВ И. И. (Россия)  
ЖАРКО В. И.  
ЗАТЕВАХИН И. И. (Россия)  
КАРПОВ И. А.  
КЕВРА М. К.  
КОВАЛЕНКО В. Н. (Украина)  
КУБАРКО А. И.  
МАЛИНОВСКИЙ Н. Н. (Россия)

МАНАК Н. А.  
МИХАЙЛОВ М. И. (Россия)  
НАСОНОВ Е. Л. (Россия)  
ПОКРОВСКИЙ В. И. (Россия)  
ПОТАПНЕВ М. П.  
СМЫЧЕК В. Б.  
СОРОКА Н. Ф.  
СУКАЛО А. В.  
СУКОНКО О. Г.  
ТЕРНОВ В. И.  
ТИТОВ Л. П.  
ХОЛОДОВА Е. А.  
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.  
ЧУЧАЛИН А. Г. (Россия)  
ШОТТ А. В.

Главный редактор  
Ю. К. АБАЕВ

Зам. гл. редактора  
В. С. УЛАЩИК  
Отв. секретарь  
Л. А. ФЕДОТОВА



#### Редакционный совет:

ВАСИЛЬКОВ Н. А.  
ГАЕВСКИЙ И. В.  
ДЕЙКАЛО В. П.  
ДЕМИДЧИК Ю. Е.  
ДЕРКАЧ Ю. Н.  
КРАПИВИНА С. В.  
КРАСНЫЙ С. А.  
ЛОСИЦКИЙ И. Г.

ЛЫЗИКОВ А. Н.  
ПИНЕВИЧ Д. Л.  
СИКОРСКИЙ А. В.  
СИРЕНКО В. И.  
СНЕЖИЦКИЙ В. А.  
СТРИЖАК А. А.  
ЧАСНОЙТЬ Р. А.  
ШРУБОВ В. И.

**Дорогие коллеги!**

Уровень здравоохранения в Беларуси в последние годы значительно вырос, однако это произошло в основном за счет использования достижений зарубежной, а не отечественной науки, и если учесть темпы развития научных исследований в передовых странах, отставание медицинской науки в республике будет увеличиваться. В чем причины этого явления?

Недостаточное финансирование — важный, но не единственный фактор. В отличие от точных наук и технического производства, где изъяны научных исследований и неконкурентоспособность продукции обнаруживаются довольно быстро, в медицине ситуация несколько иная. Оценка научных разработок иногда страдает субъективизмом, требует длительной проверки на практике и, при наличии высокого административного положения, позволяет ограничить инакомыслие и опередить конкурентов. Не менее значимы и другие последствия использования административного ресурса. Назначение на высокую научную должность почти автоматически возносит руководителя в ранг крупного ученого и

он начинает «управлять» отраслью науки, которой ранее, возможно, не занимался. Высокое положение и большие возможности создают формальные условия для образования научной школы. Значение подобной «школы», как правило, невелико. Новых, оригинальных идей почти нет, цели и устремления малозначимы, поскольку действующий патернализм самостоятельности не предусматривает, а конформизм делает независимое мышление непрактичным. В этом причина того, что на съездах и конференциях дискуссий нет, а вместо них читаются установочные лекции ведущих руководителей (Ю. Н. Штейнгардт, 2012).

Негативно влияют на развитие науки и другие условия. Результаты научной деятельности оцениваются преимущественно количественно, поэтому усилия направлены прежде всего на то, чтобы выпустить как можно больше кандидатов и докторов наук, публикаций, получить премии, почетные звания, заключить хоздоговора и увеличить штат, а не добиться международного признания. Все это позволяет «результативно» отчитаться перед министерством, повысить рейтинг и достигнуть высоких уровней научной иерархии без существенного вклада в науку и практику.

Сомнительна для прогресса науки и реальная ценность обилия кандидатов и докторов наук. Получение ученой степени — это плацдарм для реализации интеллекта, отдачи накопленных знаний и опыта в практическое здравоохранение, что является конечной целью приложения медицинской науки. К сожалению, после защиты диссертации научное творчество нередко угасает. «Жажда знаний тревожит немногих» (Н. И. Пирогов). Массовое «остепенение» при номинальном росте количества ученых приводит к девальвации ученой степени и создает ложное представление об уровне достижений в медицине.

Существующая оценка диссертаций как крупного вклада в науку также не всегда соответствует действительности. Защитить диссертацию и внести значительный вклад в науку, а тем более решить важную научную проблему — далеко не одно и то же. Финансовые, методические и другие возможности при выполнении диссертации обычно недостаточны для получения результатов, действительно определяющих прогресс науки. Диссертация — это прежде всего форма научной аттестации. Подготовка диссертаций важна и необходима, но не как главный и наиболее распространенный вид научной работы. Концентрация научной деятельности на производстве диссертаций отвлекает от более важных научных проблем, заменяя их решение менее существенными (Г. Селье, 1987). Малоэффективны и периодически меняющиеся требования ВАК, направленные на улучшение качества диссертаций, однако затрагивающие обычно лишь вопросы оформления, а не повышения их научного уровня и практической значимости.

Пока не изжиты формализация критериев оценки научной деятельности, дефекты подготовки научных кадров, отсутствуют реальные рейтинги ученых, заинтересованность в конечных результатах исследований и ответственность за формальное выполнение научных программ, трудно ожидать подлинной отдачи от медицинской науки.

С уважением

Ю. К. Абаев

**Клиническая медицина**

- Цыркунов В. М., Прокопчик Н. И., Черняк С. А., Черняк Л. К.** Характер клинико-лабораторных показателей и морфологических изменений в печени у пациентов с разной продолжительностью хронического гепатита С ..... 4
- Лукьянов А. М., Сикорская Т. А.** Каплевидная форма псориаза: клинико-диагностические критерии ..... 10
- Луцкая И. К., Андреева В. А., Зиновенко О. Г.** Проявления в полости рта осложнений химиотерапии онкогематологических заболеваний ..... 17

**Оригинальные исследования**

- Фик В. Б.** Изменение микрофлоры ротовой полости на фоне кратковременного действия опиоидного анальгетика в эксперименте ..... 23

**Лекции и обзоры**

- Тагиева Ф. Р.** Гемостатические средства местного действия в стоматологической практике ..... 27
- Захаревич В. И.** Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антибактериальных препаратов в интенсивной терапии ..... 33
- Синевиц А. А., Сикорский А. В., Копытов А. В.** Курительные смеси: последствия употребления ..... 41
- Бычковский П. М., Шмак А. И., Ревтович М. Ю., Юркштович Т. Л., Красный С. А., Соломевич С. О.** Использование полимеримобилизованных химиопрепаратов для интраперитонеальной терапии диссеминированных поражений брюшины... 45

**Школа молодого ученого**

- Воробей А. В.** Работа над диссертацией: практические советы молодым ученым ..... 51

**Круглый стол**

- Фитотерапия в научной и практической медицине Республики Беларусь ..... 60

**Обмен опытом**

- Ращинский С. М., Третьяк С. И., Ращинская Н. Т.** Гемостаз и герметизация тканей во время резекционно-дренирующих операций у пациентов с хроническим панкреатитом ..... 66
- Лендина И. Ю., Стома И. О., Искров И. А., Усс А. Л., Карпов И. А., Власенкова С. В.** Антибактериальная терапия у пациентов с острыми лейкозами ..... 71

**История медицины**

- Улащик В. С.** Великие имена в истории физиотерапии. Сообщение 18. С. П. Боткин и развитие физических методов лечения в России .... 75

**Медицина Беларуси в лицах**

- Варанько К. Д.** 110 гадоў з дня нараджэння Т. В. Бірыч (1905—1993), вучонага ў галіне афтальмалогіі ..... 79

**Clinical Medicine**

- Tsyrkunov V. M., Prokopchik N. I., Chernyak S. A., Chernyak L. K.** Character of clinic-laboratorial data and morphological changes in livers of patients with chronic hepatitis C different duration

- Lukiyanov A. M., Sikorskaya T. A.** Guttate psoriasis: clinic-diagnostic criteria

- Lutskaya I. K., Andreyeva V. A., Zinovenko O. G.** Manifestations of complications of chemotherapy of oral cavity hematologic malignancies

**Original Investigations**

- Fik V. B.** Oral microflora with underlying experimental opioid analgesic short-time administration

**Lectures and Reviews**

- Tagiyeva F. R.** Topical hemostatic agents in dentistry

- Zakharevich V. I.** Specific features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial drugs used for intensive therapy

- Sinevich A. A., Sikorsky A. V., Kopytov A. V.** Smoking blends: implications of using

- Bychkovsky P. M., Shmak A. I., Reutovich M. Yu., Yurkshovich T. L., Krasny S. A., Solomevich S. O.** Use of intraperitoneal chemotherapy for peritoneal disseminated tumors using polymer immobilized chemotherapeutic agents

**School for Young Scientists**

- Varabei A. V.** Ph. D. thesis preparation: practical advice for young researchers

**Talking at Round Table**

- Herbal products in Belarus scientific and practical medicine

**Sharing Experience**

- Rashchynski S. M., Tretyak S. I., Rashchynskaya N. T.** Hemostasis and tissue sealing during resection with drainage operations at patients suffering from chronic pancreatitis

- Lendina I. Yu., Stoma I. O., Iskrov I. A., Uss A. L., Karpov I. A., Vlasenkova S. V.** Antibacterial therapy for acute leukosis

**History of Medicine**

- Ulashchyk V. S.** Great persons in physiotherapy history. Report 18. S. P. Botkin and development of physic methods of treatment in Russia

**Belarus Medicine in Portraits**

- Varanko K. D.** 110 year anniversary of T. V. Biryach (1905—1993) as researcher in ophthalmology



В. М. ЦЫРКУНОВ, Н. И. ПРОКОПЧИК, С. А. ЧЕРНЯК,  
Л. К. ЧЕРНЯК

## ХАРАКТЕР КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Гродненский государственный  
медицинский университет

**Цель исследования.** Установить характер клинико-лабораторных и морфологических изменений у пациентов с разной продолжительностью хронического гепатита С (ХГС), не получавших противовирусную терапию.

**Материал и методы.** Проведено клинико-морфологическое обследование 57 пациентов с разным стажем ХГС.

**Результаты.** Установлены наиболее информативные морфологические изменения в печени (жировая дистрофия гепатоцитов, воспалительная инфильтрация портальных трактов, гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия), которые могут быть признаны наиболее специфическими морфологическими признаками ХГС независимо от продолжительности болезни, а также доказана их взаимосвязь с показателями частоты гиперферментемии, что является дополнительным критерием для назначения противовирусной терапии ХГС.

**Заключение.** У пациентов, не получавших противовирусную терапию, не происходит трансформация фиброза в цирроз при естественном течении ХГС в течение 15 лет с момента инфицирования.

**Ключевые слова:** гепатит С, продолжительность заболевания, клинико-лабораторные показатели, морфология печени.

По прогнозам ВОЗ, в последующие 10—20 лет в результате распространения хронического гепатита С (ХГС) смертность от заболеваний печени может увеличиться в 2 раза. Одной из важнейших причин трансформации гепатита в цирроз печени является хроническая HCV-инфекция, которая при естественном течении без применения противовирусных лекарственных средств приводит к формированию цирроза печени в течение  $21 \pm 10$  лет [1, 2]. На скорость прогрессирования фиброза/цирроза печени у пациентов с ХГС оказывают влияние различные эндогенные и экзогенные факторы [3].

Цель исследования — установить характер клинико-лабораторных и морфологических изменений у пациентов с разной продолжительностью ХГС, не получавших противовирусную терапию.

### Материал и методы

Объектом исследования стали 57 пациентов с разной продолжительностью заболевания ХГС, средний возраст составил 25,7 года. У всех пациентов оценивали жалобы, изменения объективного статуса, ру-

тинные лабораторные показатели, а также результаты морфологического исследования биоптатов печени. Диагноз ХГС подтвержден клинико-эпидемиологическими данными и этиологическими маркерами HCV-инфекции (анти-HCV и РНК HCV).

Лица с сопутствующей патологией, способной влиять на клинико-лабораторные и морфологические показатели, не наблюдались. Для реализации цели исследования пациенты разделены на группы в зависимости от стажа ХГС: 1-я группа (32 пациента) — длительность ХГС составила до 4 лет включительно; 2-я (21 человек) — от 5 до 9 лет; 3-я (4 человека) — от 10 до 15 лет. Все пациенты ранее не получали противовирусную терапию в связи с отсутствием показаний для ее проведения либо по причине неявки для прохождения диспансерного осмотра. Для оценки характера морфологических изменений в печени использовали диагностическую систему, разработанную В. В. Серовым и соавт. [4]. Оценивали наличие и степень выраженности (в баллах) дистрофии и некроза гепатоцитов, воспалительной инфильтрации, изменения синусоидов и желчных протоков, стадию (хронизация) ХГС.

Обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы SPSS STATISTICS. Выполняли однофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок, определяли z-критерий сравнения пропорций и критерий Краскела—Уоллиса.

### Результаты и обсуждение

Клинические проявления ХГС в сравниваемых группах были незначительными и заметно не отличались в зависимости от стажа заболевания. Жалобы отсутствовали у 21% обследованных 1-й группы, у 37,5% — 2-й и у 50% — 3-й. Среди немногочисленных жалоб преобладали: общая слабость — 36,8% (1-я группа), 31,3% (2-я группа), 25% (3-я группа); тяжесть и дискомфорт в правом подреберье — 57,9% (1-я группа), 37,5% (2-я группа), 50% (3-я группа). Реже пациенты с ХГС отмечали боли в правом подреберье — 26,3% (1-я группа), 18,8% (2-я группа) и потемнение мочи — 5,2% (1-я группа). Какая-либо закономерность в частоте жалоб среди обследованных не выявлена.

При объективном осмотре лишь у 1 (5,2%) пациента 1-й группы и у 2 (12,5%) обследованных 2-й группы выявлен желтоватый цвет кожных покровов и субиктеричность склер. Чувствительность и болезненность при пальпации живота в области печени определялись у 10,4% пациентов 1-й группы, у 25% — 2-й и у 50% 3-й группы. Телеангиоэктазии в области грудной клетки обнаружены только у 1 (25%) пациента 3-й группы. Таким образом, четкая дифференциация объективных данных со стажем болезни не выявлена, за исключением наличия желтушного синдрома при малом стаже ХГС и телеангиоэктазий при большем.



При УЗИ печени отмечались следующие изменения. Средний косой вертикальный размер правой доли в 1-й группе составил 144,9 мм (увеличен у 31,3% обследованных), во 2-й — 145,1 мм (увеличен у 40% обследованных), в 3-й — 153,3 мм (увеличен у 50% обследованных). Средний размер левой доли печени в 1-й группе составил 68,2 мм (увеличен у 56,3% обследованных), во 2-й — 66,1 мм (увеличен у 60% обследованных), в 3-й — 74,3 мм (увеличен у 100% пациентов). Эхоструктура печени была неоднородная у 1 (6,3%) пациента из 1-й группы и у 1 (25%) пациента из 3-й. Обычную эхогенность печени определяли только у обследованных 1-й (18,8%) и 2-й (6,7%) групп. Повышенную эхогенность печени обнаружили у 43% обследованных 1-й группы, у 73,3% 2-й ( $P < 0,05$  по сравнению с лицами из 1-й группы) и у 75% пациентов 3-й группы. По результатам УЗИ не выявлены зависимость степени гепатомегалии от длительности ХГС и увеличение частоты гиперэхогенности по мере увеличения стажа болезни.

При определении биохимических показателей в крови однонаправленная динамика не установлена. Так, в 1-й группе средний показатель активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) составил 234,5 ЕД/л, во 2-й — 177,1 ЕД/л, в 3-й — 184,1 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) — 91,0 ЕД/л, 77,0 ЕД/л и 84,0 ЕД/л соответственно. При этом уровень печеночных трансаминаз был в пределах нормы лишь у 1 (5,2%) пациента 1-й группы и у 1 (6,2%) — 2-й. Показатель общего билирубина составил 17,5 мкмоль/л в 1-й группе, 16,5 мкмоль/л — во 2-й и 12,8 мкмоль/л — в 3-й. Гипербилирубинемия обнаружена у 7 (36,8%) пациентов 1-й группы и у 3 (18,8%) — из 2-й. Эти данные совпали с результатами объективного осмотра и показали, что синдром желтухи при ХГС более характерен для пациентов со стажем заболевания до 10 лет, а повышенные уровни активности органоспецифиче-

ских ферментов, свидетельствующие о сохранении лабильности мембран гепатоцитов, характерны для пациентов со стажем ХГС до 15 лет во все временные периоды исследования.

Характер и степень выраженности морфологических изменений в биоптатах печени зависели от длительности заболевания ХГС. В табл. 1 представлены средние показатели, отражающие характер и интенсивность изменений в печени с учетом продолжительности ХГС.

Некрозы гепатоцитов чаще всего носили перипортальный сегментарный характер (ПСН) и определялись только в части долек биоптата (рис. 1). При этом в 1-й группе они выявлены у 37% пациентов, средний показатель степени выраженности (СПСВ) некрозов составил 0,77 балла. Во 2-й группе ПСН гепатоцитов

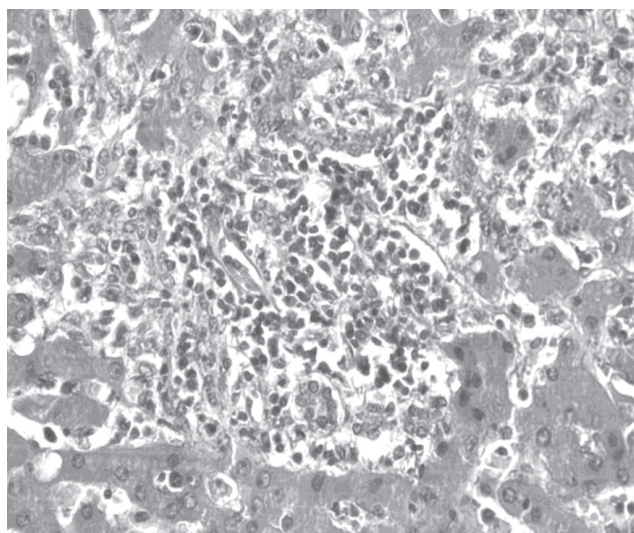


Рис. 1. Перипортальные сегментарные некрозы с лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Таблица 1

**Средние показатели морфологических изменений (баллы) в печени в зависимости от длительности заболевания ХГС**

| Морфологические изменения, локализация |  | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--|--|------------|------------|------------|
| Некрозы гепатоцитов                    | ПСН гепатоцитов части портальных трактов | 0,8±1,14   | 1,6±2,19   | 2,0±0,82   |
|  | ПСН гепатоцитов всех портальных трактов  |            | 0,3±1,39   |            |
|  | ВФН в части долек                        | 0,7±0,97   | 0,3±1,99   | 1,3±1,26   |
|  | ВФН в большинстве долек                  |            | 0,3±1,39   |            |
| Дистрофия гепатоцитов                  | Гидропическая и(или) жировая             | 2,3±1,54   | 2,7±1,66   | 2,5±1,0    |
|  | БД и(или) АТК                            | 0,1±0,27   | 0,2±0,6    |            |
| Воспалительная инфильтрация            | В ПТ                                     | 1,9±0,96   | 2,7±0,48   | 2,5±0,58   |
|  | В ПЗ                                     | 0,9±1,13   | 2,2±1,32   | 2,0±1,63   |
|  | Внутри долек                             | 0,43±0,64  | 1,0±0,9    | 1,0±0,82   |
|  | ЛФПТ и ЛФВД                              | 0,1±0,61   | 0,4±0,96   | 1,5±1,29   |
| Изменения синусоидов                   | ГЗРЭ                                     | 2,1±1,19   | 1,9±1,04   | 2,5±0,58   |
|  | ЦЛС                                      | 0,6±0,8    | 1,0±0,99   | 0,5±0,58   |
| Поражение желчных протоков             | ДЖП                                      |            |            |            |
|  | ГЖП                                      | 0,1±0,43   | 0,5±0,97   | 0,8±0,96   |

Примечание. АТК — ацидофильные тельца Каунсилмена; БД — балонная дистрофия; ВФН — внутрифокальные некрозы; ГЗРЭ — гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия; ДЖП — деструкция желчных протоков; ЛФВД — лимфоидные фолликулы внутри долек; ЛФПТ — лимфоидные фолликулы в портальных трактах; ГЖП — пролиферация желчных протоков; ПЗ — перипортальная зона; ПСН — портальные ступенчатые некрозы; ПТ — портальные тракты; ЦЛС — цепочки лимфоцитов в синусоидах.

обнаружен у 60% пациентов ( $P < 0,05$  по сравнению с лицами из 1-й группы), СПСВ составил 1,6 балла. В 3-й группе указанные изменения обнаружены у 100% пациентов, СПСВ — 2 балла. Таким образом, отмечено увеличение на 23% частоты ПСН гепатоцитов части портальных трактов у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й и на 40% — у пациентов 3-й группы по сравнению со 2-й. Среднее значение степени выраженности данного признака увеличилось на 108% у лиц из 2-й группы по сравнению с 1-й и на 25% в 3-й группе по сравнению со 2-й.

ПСН гепатоцитов всех портальных трактов обнаружены только у 1 (6,7%) пациента 2-й группы, СПСВ составил 0,33 балла.

Внутридольковые фокальные некрозы (ВФН) локализовались в части долек (рис. 2) и были выявлены у 40,7% пациентов 1-й группы (средний показатель ВФН составил 0,69 балла). Во 2-й группе данный признак встречался с такой же частотой (40%), но с меньшим в 2 раза значением СПСВ (0,33 балла). В 3-й группе данные изменения были выявлены у 75% пациентов при СПСВ 1,25 балла. Следовательно, ВФН наиболее выражены у пациентов со стажем ХГС 10—15 лет. Частота выявления ВФН в этой группе оказалась на 35%, а степень выраженности на 279% выше, чем во 2-й группе. ВФН в большинстве долек обнаружены у 1 пациента 2-й группы при среднем значении СПСВ 0,33 балла.

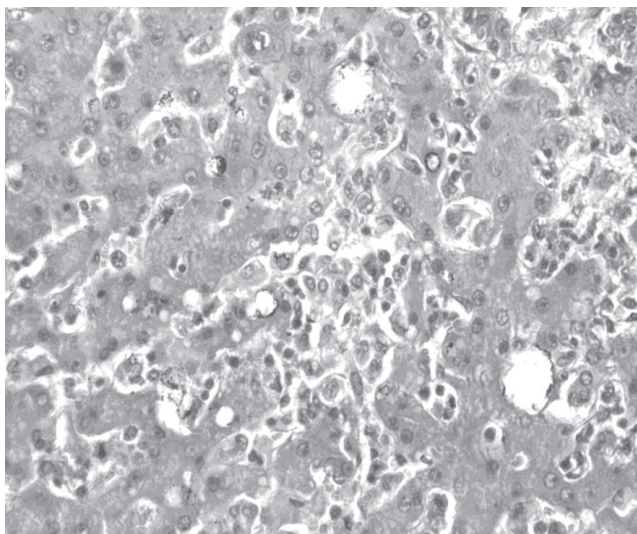


Рис. 2. Внутридольковый фокальный некроз с лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 3) выявлена у 92,6% пациентов 1-й группы (СПСВ 2,29 балла). Во 2-й группе указанные изменения отмечены в 93,3% случаев (СПСВ 2,73 балла). В 3-й группе гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов наблюдалась в 100% случаев (СПСВ 2,50 балла).

Таким образом, наличие гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов для ХГС является характерным морфологическим признаком, на выраженность которого практически не влияет стаж заболевания

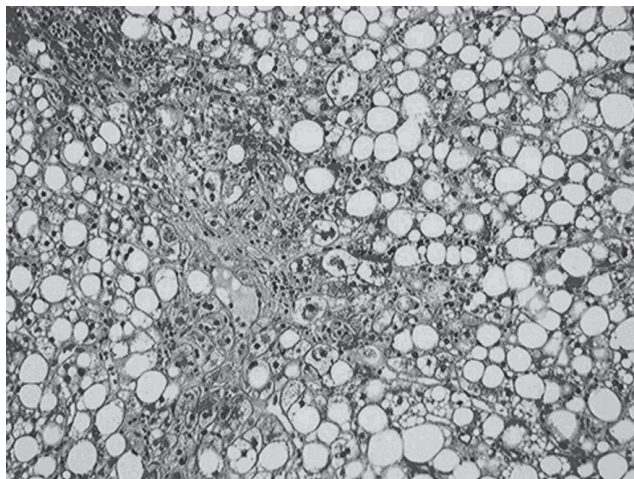


Рис. 3. Жировая дистрофия гепатоцитов, умеренно выраженный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

в первые 15 лет естественного течения болезни. На это указывает отсутствие однонаправленной динамики в изменении значений гидропической и жировой дистрофии, которые варьируют незначительно: увеличение на 19,2% во 2-й группе и уменьшение на 9% — в 3-й.

Баллонная дистрофия и (или) ацидофильные тельца Каунсилмена (рис. 4) выявлены у 7,4% обследованных 1-й группы (СПСВ 0,08 балла). Во 2-й группе частота встречаемости данного признака составила 13,3%, рост среднего значения — 150% (0,20 балла). В 3-й группе указанные морфологические признаки не выявлены.

Воспалительный инфильтрат в портальных трактах (ВИПТ) в 1-й группе обнаружен у 96,3% пациентов (СПСВ 1,98 балла), во 2-й и 3-й группах — в 100% наблюдений (рис. 5). При этом во 2-й группе СПСВ увеличился на 34,8% по сравнению с 1-й группой и составил 2,67 балла. В 3-й группе отмечалась небольшая отрицательная динамика СПСВ: уменьшение на 6,4% (до 2,5 балла). Высокая частота встречаемости ВИПТ ассоциировалась с высокой частотой гиперфер-

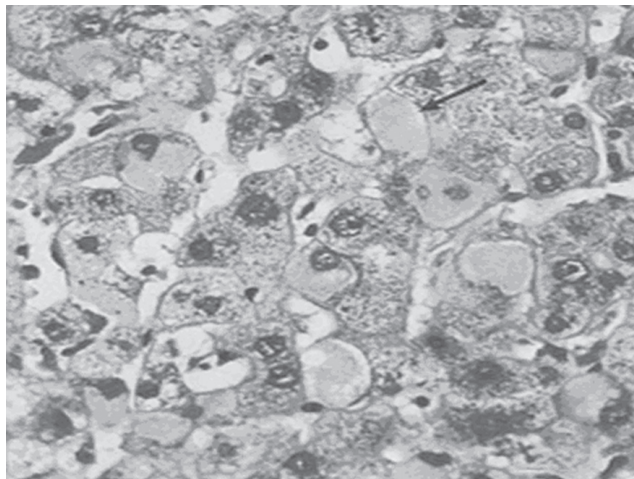


Рис. 4. Гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400



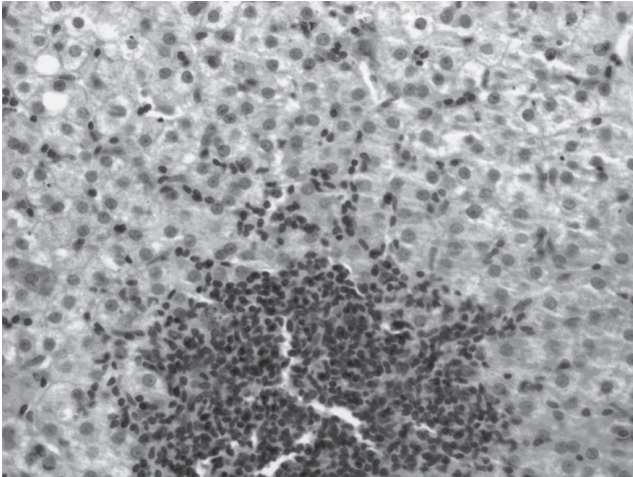


Рис. 5. Воспалительный инфильтрат, расположенный преимущественно в портальном тракте. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

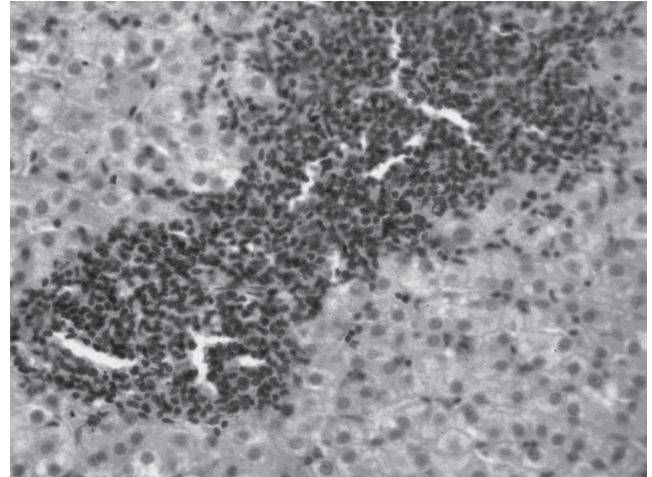


Рис. 6. Воспалительный инфильтрат в портальном тракте и внутри дольки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

ментемии (АЛТ) у этих же пациентов (94,8% в 1-й группе и 93,8% — во 2-й). Сопоставление степени выраженности ВИПТ с частотой повышенной активности АЛТ позволило сделать важный вывод о том, что практически у всех пациентов с ХГС, имевших стаж заболевания до 15 лет, повышенная активность АЛТ в сыворотке крови всегда ассоциируется (совпадает) с таким морфологическим признаком, как ВИПТ, что свидетельствует о прогрессировании заболевания на всех этапах его естественного течения, несмотря на проводимые меры патогенетического воздействия на ХГС за эти годы.

Воспалительная инфильтрация в перипортальной зоне наблюдалась у 48,1% пациентов 1-й группы (СПСВ 0,9 балла). Во 2-й группе отмечено увеличение частоты встречаемости признака до 80% ( $P < 0,05$  по сравнению с лицами из 1-й группы), а также увеличение СПСВ до 2,2 балла (на 144%). В 3-й группе инфильтрация в перипортальной зоне обнаружена у 75% пациентов (СПСВ 2,0 балла). Таким образом, наиболее значимые изменения отмечены у пациентов со стажем ХГС более 5 лет.

Воспалительная инфильтрация внутри долек (рис. 6) выявлена у 33,3% пациентов со стажем ХГС до 4 лет (СПСВ 0,42 балла). Во 2-й группе указанные изменения отмечены у 66,7% пациентов ( $P < 0,05$  по сравнению с лицами из 1-й группы), СПСВ составил 1,0 балл. В 3-й группе частота встречаемости внутридольковой инфильтрации составила 75% (СПСВ 1,0 балл). Увеличение частоты встречаемости воспалительного инфильтрата внутри долек во 2-й группе составило 33,4%, в 3-й — 8,3%. При сопоставлении показателя рост среднего значения наблюдался только во 2-й группе по сравнению с 1-й и составил 138%.

Лимфоидные фолликулы в портальных трактах (рис. 7) были выявлены у 7,4% пациентов 1-й группы (СПСВ 0,15 балла), у 20% обследованных 2-й (СПСВ 0,40 балла, то есть увеличился на 167%) и у 75% пациентов 3-й группы ( $P < 0,05$  по сравнению с лицами из 2-й группы), СПСВ составил 1,50 балла (рост 275%).

Исходя из этого можно заключить, что лимфоидные фолликулы в портальных трактах наиболее часто выявлялись у пациентов со стажем ХГС более 10 лет; по мере его увеличения число пораженных трактов значительно повышалось.

Практически у всех обследованных 1-й группы (96,7%) в разной степени наблюдалась гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия, СПСВ составил 2,06 балла. Во 2-й группе частота развития гиперплазии несколько уменьшилась и составила 86,7%, СПСВ снизился на 6,3% (до 1,93 балла). В 3-й группе частота встречаемости данного признака составила 75%, СПСВ увеличился на 29,5% (2,50 балла). Таким образом, гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия характерна для пациентов с ХГС в любом сроке с момента инфицирования.

Цепочки лимфоцитов в синусоидах обнаружены у 44,4% пациентов 1-й группы (СПСВ 0,62 балла), во 2-й группе — у 60% (СПСВ 1,0 балл), в 3-й — у 50% пациентов (СПСВ 0,50 балла). Таким образом, отсут-

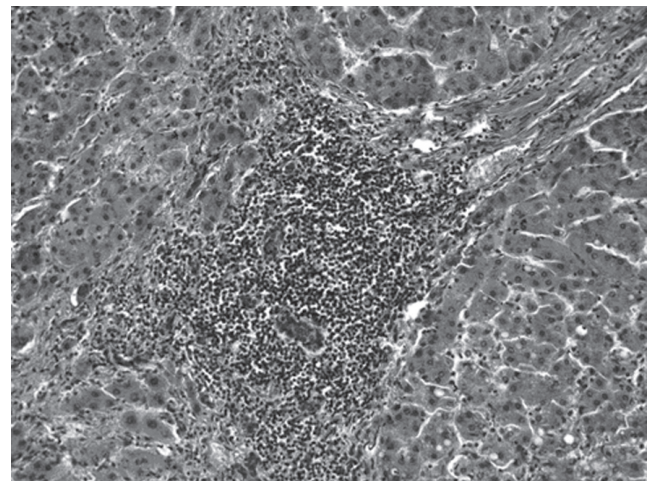


Рис. 7. Лимфоидный фолликул портального тракта. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

стует четкая однонаправленная динамика изменений данного показателя на протяжении заболевания, что, возможно, связано с активацией процессов фиброгенеза и нарушением состава клеточных популяций в синусоидах в пользу звездчатых клеток Ито, фибробластов, PIT-лимфоцитов.

Деструктивные изменения желчных протоков не были выявлены ни в одной группе пациентов, однако имела место пролиферация желчных протоков у 7,4% пациентов из 1-й группы, у 26,7% из 2-й ( $P < 0,05$  по сравнению с лицами из 1-й группы) и у 50% обследованных из 3-й группы. По мере увеличения стажа ХГС наблюдался закономерный рост СПСВ с 0,12 балла в 1-й группе до 0,47 — во 2-й (на 292%) и 0,75 — в 3-й (на 60%). Установленная взаимосвязь частоты встречаемости пролиферации желчных протоков со стажем ХГС свидетельствует о том, что только 10% пациентов, имевших длительность заболевания до 5 лет, 26% со стажем 5—10 лет и половине пациентов со стажем ХГС более 10 лет показаны лекарственные средства, обладающие комбинированными эффектами, включая антихолестатический.

Учитывая вышеизложенное, можно проследить изменение активности ХГС в зависимости от продолжительности заболевания за первые 15 лет (табл. 2).

Гистологический индекс степени активности воспаления (ГИСА) у обследованных пациентов составил: в 1-й группе — 10,71 балла, во 2-й — 16,10 балла (увеличение на 50%), в 3-й — 16,50 балла (увеличение на 2,48%).

Установлено, что низкая степень активности ХГС доминировала во всех группах, независимо от стажа ХГС, и была отмечена у 70,4% пациентов 1-й группы, у 66,7% обследованных 2-й и у 75,0% лиц 3-й группы. Умеренная степень активности ХГС наблюдалась у 29,6% пациентов 1-й группы, у 33,3% — 2-й и у 25% — 3-й. Высокая степень активности ХГС среди обследованных пациентов не определялась.

Патогистологическое исследование биоптатов печени показало, что I стадия хронизации (слабо выраженный фиброз печени) отмечалась у 96,3% пациентов 1-й группы, у 80% — 2-й и у 75% — 3-й (табл. 3). Умеренно выраженный фиброз печени (II стадия) выявлен у 3,7% пациентов 1-й группы, у 13,3% — 2-й

и у 25% — 3-й (рис. 8). Тяжелый фиброз печени (III стадия) верифицирован лишь у 1 пациента 2-й группы. Цирроз печени (IV стадия) ни у одного из обследованных пациентов не определен.

Таким образом, клинические проявления ХГС у пациентов со стажем до 15 лет не зависели от продолжительности болезни, не сопровождались манифестной, демонстративной и специфической симптоматикой, проявлялись редкими жалобами на общую слабость, чувством тяжести в правом подреберье, носящим нерегулярный характер, незначительной болезненностью при пальпации в правом подреберье.

По данным УЗ-обследования пациентов с различным стажем ХГС установлено, что по мере увеличения продолжительности заболевания происходило увеличение размеров печени, усиление эхогенности и появление неоднородной эхоструктуры печеночной ткани.

У пациентов с ХГС показатели гиперферментемии (АЛТ, превышающие нормальные значения в 4—5,3 раза, АСТ — в 2,3—2,9 раза) не зависели от стажа ХГС в течение первых 15 лет с момента инфицирования и не имели четкую однонаправленную динамику.

Для пациентов со стажем ХГС до 4 лет не характерны такие морфологические изменения в структуре

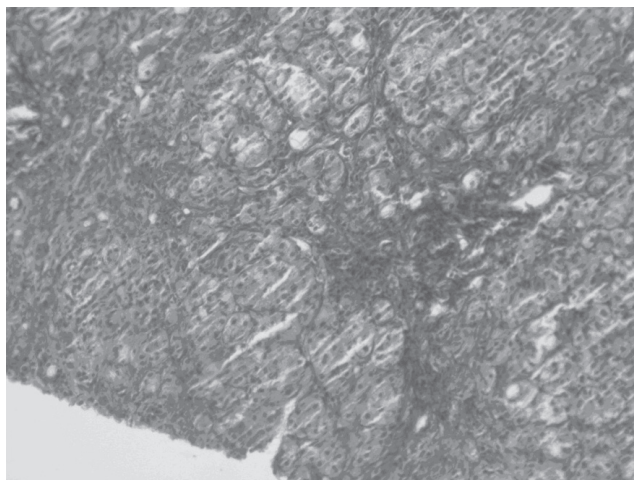


Рис. 8. Диффузный фиброз. Окраска пикрофуксином. Ув. 200

Таблица 2

#### Активность гепатита в зависимости от стажа ХГС

| Активность гепатита      | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--------------------------|------------|------------|------------|
| Низкая (5—18 баллов)     | 70,4%      | 66,7%      | 75,0%      |
| Умеренная (19—40 баллов) | 29,6%      | 33,3%      | 25,0%      |
| Высокая (41—66 баллов)   | —          | —          | —          |
| Всего баллов по Серову   | 10,7±6,76  | 16,1±9,12  | 16,5±5,45  |

Таблица 3

#### Стадия хронизации в зависимости от стажа ХГС

| Стадия хронизации     | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|-----------------------|------------|------------|------------|
| I — слабый фиброз     | 96,3%      | 80%        | 75%        |
| II — умеренный фиброз | 3,7%       | 13,3%      | 25%        |
| III — тяжелый фиброз  | —          | 6,7%       | —          |
| IV — цирроз           | —          | —          | —          |



печени, как ПСН гепатоцитов всех портальных трактов, ВФН в большинстве долек и деструкция желчных протоков. Слабо выражены следующие морфологические изменения: пролиферация желчных протоков, наличие лимфоидных фолликулов в портальных трактах и внутри долек, баллонная дистрофия и наличие ацидофильных телец (Каунсилмена). Умеренно выражены ПСН гепатоцитов части портальных трактов, ВФН в части долек, воспалительный инфильтрат в перипортальной зоне и внутри долек, выявлено наличие цепочек лимфоцитов в синусоидах. Наиболее выраженными морфологическими изменениями в этот срок заболевания являлись гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов, ВИПТ, гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия.

У пациентов с продолжительностью ХГС от 5 до 9 лет не отмечалась деструкция желчных протоков, у них редко определялись ПСН гепатоцитов всех портальных трактов, лимфоидные фолликулы в портальных трактах, были слабо выраженными ВФН в большинстве долек, баллонная дистрофия и ацидофильные тельца (Каунсилмена), пролиферация желчных протоков. Умеренно выражены такие признаки, как ПСН гепатоцитов части портальных трактов, ВФН в части долек, воспалительный инфильтрат внутри долек, довольно часто выявлялись цепочки лимфоцитов в синусоидах. Наиболее характерны следующие изменения: гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов, наличие ВИПТ в перипортальной зоне, гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия.

У пациентов со стажем ХГС 10—15 лет, возможно, в связи с проведением малого количества биопсий, не выявлены ПСН гепатоцитов всех портальных трактов, ВФН в большинстве долек, баллонная дистрофия и ацидофильные тельца (Каунсилмена), а также деструкция желчных протоков. Некоторые морфологические признаки имели более яркие проявления: умеренно выраженными были ВФН в части долек, воспалительная инфильтрация в перипортальной зоне и внутри долек и пролиферация желчных протоков. Относительно часто встречались лимфоидные фолликулы в портальных трактах и внутри долек, цепочки лимфоцитов в синусоидах. Наиболее выражены у этих пациентов ПСН гепатоцитов части портальных трактов, гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов, ВИПТ и гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия.

Проведенные морфологические исследования печени с учетом стажа ХГС позволили выделить наиболее информативные морфологические признаки данного заболевания у пациентов с различным стажем, установить взаимосвязь показателей частоты встречаемости гиперферментемии с ВИПТ (патогномичный морфологический признак ХГС у пациентов с повышенной активностью АЛТ независимо от

стажа ХГС). Следовательно, ВИПТ может быть дополнительным и самостоятельным лабораторным критерием для назначения противовирусной терапии при ХГС, независимо от других показателей (виремии и активности АЛТ).

Наряду с оценкой активности ХГС установлено, что по мере увеличения стажа происходило медленное нарастание процесса хронизации в печени от слабо выраженного до тяжелого фиброза. Полученные данные позволяют заключить, что временным критерием трансформации тяжелого фиброза в цирроз при естественном течении ХГС у пациентов является продолжительность ХГС, превышающая 15 лет. Именно за этот период специалист обязан решить вопрос о проведении этиотропной терапии, максимально показанной и целесообразной при сроке заболевания ХГС от 5 до 9 лет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Цыркунов В. М., Матиевская Н. В., Лукашик С. П. HCV-инфекция. // Под ред. В.М. Цыркунова.— Минск, 2012.
2. Зайцев И. А., Кобзева В. В., Шевлякова Н. А. // *Новости медицины и фармации.*— 2010.— № 11—12.— С. 8—10.
3. Исламбекова З. А. // *СМЖ (Томск).*— 2009.— № 2—4.— С. 65—68.
4. Серов В. В., Севергина Л. О. // *Арх. патологии.*— 1996.— № 4.— С. 61—64.

Поступила 30.06.14.

### CHARACTER OF CLINIC-LABORATORIAL DATA AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVERS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DIFFERENT DURATION

V. M. Tsyrcunov, N. I. Prokopchik, S. A. Chernyak, L. K. Chernyak

**Objective.** Establishing of the clinic-laboratorial and of morphological changes character in livers of patients with chronic hepatitis C (CHC) different duration having received no antiviral therapy was the purpose of the study.

**Materials and methods.** Clinic-morphological examinations of 57 patients with different durations of CHC were conducted.

**Results.** The most informative morphological changes in the liver (fatty dystrophy of hepatocytes, an inflammatory infiltration of portal paths, hyperplasia of Kupffer's cells and endothelium) which may be recognized as the most specific morphological signs of CHC irrespective of the illness duration have been established. In addition, their interrelation with the indicators of hyperenzymemia frequency (100%) being an additional criterion for prescribing an antiviral therapy for CHC has been proved.

**Conclusion.** No fibrosis transformation in cirrhosis when the CHC course is characterized as the natural one is observed within 15 years from the infection when patients are not administered antiviral therapy.

**Key words:** hepatitis C, illness duration, clinic-laboratorial data, liver morphology.

#### Адрес для корреспонденции:

Цыркунов Владимир Максимович.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
230017, г. Гродно, б-р Ленинского Комсомола, 57;  
сл. тел. (8-0152) 43-42-86.

А. М. ЛУКЬЯНОВ, Т. А. СИКОРСКАЯ

## КАПЛЕВИДНАЯ ФОРМА ПСОРИАЗА: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Белорусский государственный  
медицинский университет

**Цель исследования.** Оценить клинические и лабораторно-диагностические критерии постановки диагноза «каплевидный псориаз».

**Материал и методы.** Под динамическим наблюдением находились 68 пациентов с диагнозами «L40.0 Псориаз обыкновенный», «L40.4 Псориаз каплевидный». Все пациенты разделены на три группы: «каплевидный псориаз» (КПс) — 27 человек, «микробассоциированный псориаз» (МАПс) — 11, «вульгарный псориаз» (ВПс) — 30.

**Результаты.** По результатам проведенных исследований установили следующие особенности развития КПс: острое начало, предшествующая ангина и молодой возраст. Клиническими проявлениями дерматоза явились распространенность, симметричный характер высыпаний, тропность первичных эфлоресценций к коже лица, крайняя степень выраженности эритемы, выраженная инфильтрация и низкая степень шелушения морфологических элементов. Наиболее чувствительным лабораторным тестом является определение титров АСЛО и ADNs B.

**Ключевые слова:** каплевидный псориаз, бета-гемолитический стрептококк, стрептолизин O.

Псориаз (Пс) относится к широко распространенной патологии, которой страдают от 2 до 4% населения Земли [9—11]. У лиц детского, подросткового и молодого возраста заболеваемость Пс составляет от 0,5 до 2% [8]. В настоящее время Пс принято рассматривать как системное заболевание, проявляющееся в виде иммунозависимого дерматоза. Основным патологическим феноменом в коже, развивающимся при Пс, является ускоренный митоз эпидермоцитов, носящий транзиторный характер и сопровождающийся нарушением их дифференцировки [6]. Морфогенез Пс характеризуется нарушением архитектоники дермы, клеточной активацией и локальной инфильтрацией кожи воспалительными клетками (Т-лимфоциты, нейтрофилы) [4].

Пс — хроническое, рецидивирующее, генетически детерминированное, мультифакториальное заболевание с ярко выраженными кожными симптомами, в основе которого лежит нарушение кератинизации, вызванное гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов, возникающее под влиянием эндогенных и экзогенных факторов.

Начало заболевания, как и его рецидив, могут быть спровоцированы различными факторами окружающей среды, чаще — инфекциями и лекарственными средствами. Убедительные доказательства получены в отношении связи возникновения каплевидного псориаза (КПс) с предшествующей инфекцией миндалин *Streptococcus pyogenes* [1]. Обострения хронического Пс могут быть связаны с колонизацией кожи и/или ки-

шечника *Staphylococcus aureus*, *Malassezia* и *Candida albicans*. Роль вирусов (ВПЧ, ВИЧ, эндогенные ретровирусы), присутствующих в коже при Пс, является в настоящее время дискуссионной темой [1]. Показано, что основными β-стрептококковыми антигенами (BS-АГ), провоцирующими и поддерживающими хронический Пс, являются BSP-антигены (β-streptococci proteins) — стрептококковые оболочечные и мембранные белки, являющиеся продуктами распада BS [2—5]. У пациентов с Пс имеет место усиленная кожная иммунная реакция на стрептококковые белки клеточной оболочки с массой 20—50 кДа [4].

Сформулированы три варианта патогенеза Пс. Первый основан на присутствии в коже BS-АГ, второй — на сочетании присутствия BS-АГ и перекрестно-реактивной аутоантигенной детерминанты (например, кератинов), третий — исключительно на присутствии аутоантигенной детерминанты [7]. При длительном течении псориаза (более 10 лет) развивается аутоантигенный вариант: аутоантитела к фибробластам обнаружены у 62% пациентов, однако при длительности заболевания менее 1 года те же антитела обнаружены лишь в 7% случаев [5]. Считается, что для инициации и развития Пс наиболее вероятным является вариант BS-АГ [7]. Остается открытым вопрос о причинах присутствия BS-АГ в коже после ликвидации фокальной BS-инфекции или/и в тех случаях, когда такой инфекции вообще не было.

Значительные успехи в изучении генетики Пс, возможных триггеров его первичной манифестации и рецидивов привело к патогенетическому осмыслению клинического разнообразия форм и вариантов течения заболевания. КПс занимает особое место, поскольку встречается почти исключительно у лиц моложе 30 лет, диагностические критерии верификации КПс не являются общепризнанной аксиомой, а подходы к его терапии часто носят противоречивый характер [12—15].

Учитывая высокую заболеваемость Пс в белорусской популяции (4,5%), частое рефрактерное течение дерматоза, трудности в достижении стойкой ремиссии, наличие тесной связи с соматической патологией, оптимизация диагностики и лечения Пс являются первостепенной задачей современной белорусской дерматологии.

Цель настоящего исследования состояла в оценке клинических и лабораторно-диагностических критериев постановки диагноза КПс.

### Материал и методы

Под динамическим наблюдением находились 68 пациентов, проходивших лечение в Городском клиническом кожно-венерологическом диспансере Минска с диагнозами «L40.0 Псориаз обыкновенный», «L40.4 Псориаз каплевидный» в 2013—2014 гг. Критерии включения в исследуемую группу: возраст 18—40 лет; психическая состоятельность пациента; согласие лица на проведение дополнительных методов обследования (лабораторных, патоморфологических, анкетных); долгосрочная приверженность пациента лечению (доста-

точная комплаентность); связь манифестации Пс с предшествующей инфекцией; характерная для Пс морфология первичных эффоресценций.

Все пациенты разделены на группы: каплевидный псориаз (КПс) — 27 пациентов, микробассоциированный псориаз (МАПс) — 11, вульгарный псориаз (ВПс) — 30. Распределение обследованных по диагнозам, полу и возрасту представлено в табл. 1.

Выявлены достоверные различия возрастных показателей, что, вероятно, связано с более частой регистрацией инфекционной патологии в молодом возрасте.

Все пациенты прошли рутинное обследование: ОАК, ОАМ. Дополнительно определяли: СРБ; АСЛО (турбодинамический метод, тест-система «Диасенс», Беларусь); ADNs В (метод латексной иммунопреципитации, тест-система «N Latex ADNase В», «Siemens», Германия); микробиологический посев со слизистой оболочки дужек зева, язычка, задней поверхности глотки и миндалин с определением чувствительности выделенной флоры к антибиотикам. Идентификацию микроорганизмов выполняли комплексно как с помощью традиционных (бактериоскопия мазков, оценка морфологии колоний, анализ гемолитической и лецитиназной активности, каталазная проба, тест на чувствительность к бацитрацину, PYR-тест), так и серологических методов (использование латексной антисыворотки «Slidex Strepto Plus А» для выявления группового антигена А в реакции латекс-агглютинации) и автоматического анализатора «Vitek 2 Compact».

Тяжесть течения Пс оценивали в соответствии с полученными значениями индекса площади и тяжести псориазических поражений (Psoriasis Area and Severity Index — PASI). Он является базовым стандартом в дерматологии, применяется для оценки тяжести Пс и эффективности проводимой терапии.

Индекс учитывает три основных параметра:

— площадь области тела в процентах к общей площади поверхности тела;

— распространенность поражения в определенной области;

— степень псориазических изменений (эритема (Э), инфильтрация (И), шелушение (Ш)).

Поверхность тела условно делится на четыре области: голова, верхние конечности, туловище, нижние конечности. Степень псориазических изменений, в частности Э, И, Ш, оценивали по шкале от нуля до четырех. Процент поражения поверхности кожи в каждой анатомической области определяли в баллах от 0 до 6. PASI рассчитывали для каждой области, по каждому признаку [16, 17].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программы STATISTICA 10.

### Результаты и обсуждение

При направлении лишь 13 пациентов из 68 имели диагноз «каплевидный псориаз», после проведенного обследования, исходя из предложенных диагностических критериев, этот диагноз был верифицирован у 27 пациентов, то есть расхождение составило 20,6%.

При оценке наследственной отягощенности по Пс установлено преобладание случаев возникновения дерматоза у родственников первой линии родства и в целом в группе ВПс (табл. 2).

Наиболее частыми триггерами заболевания являлись: стресс, перенесенные ангины, ОРВИ, пневмонии, травмы (табл. 3). При сравнении групп наибольший процент перенесенных ангин отмечался у лиц с КПс (85,2%), у обследованных с МАПс он составил 18,2%, у пациентов с ВПс ангины в анамнезе отсутствовали. Предшествовавшие началу/обострению Пс ОРВИ и пневмония наблюдались у пациентов с МАПс с частотой 36,4% и 9,1% соответственно. Развитие дисметаболического синдрома отмечено только у пациентов с ВПс — 36,7% случаев.

Не указывали на связь провоцирующего фактора и начала/рецидива развития/обострения дерматоза 66,7% пациентов с ВПс, 36,4% — с МАПс и 7,4% — с КПс.

Таблица 1

#### Возрастной и половой состав обследованных

| Показатель           | Все пациенты |      | КПс        |      | МАПс       |      | ВПс        |      | Достоверность различий   |
|----------------------|--------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|--|
|                      | абс.         | %    | абс.       | %    | абс.       | %    | абс.       | %    |  |
| Пол                  |              |      |            |      |            |      |            |      |  |
| женщины              | 40           | 58,8 | 17         | 63,0 | 6          | 54,5 | 17         | 56,7 | —  |
| мужчины              | 28           | 41,2 | 10         | 37,0 | 5          | 45,5 | 13         | 43,3 |  |
| Средний возраст, лет | 29,9±1,22    |      | 23 [18—29] |      | 22 [18—26] |      | 37 [29—40] |      | U <sub>кпс-впс</sub> =172,0<br>P=0,000<br>U <sub>мапс-впс</sub> =37,0<br>P=0,000 |

Таблица 2

#### Наследственная отягощенность по псориазу в анамнезе

| Группа       | Родственники первой линии родства, % | Родственники второй линии родства, % | Наследственность, % |
|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| КПс          | 14,8                                 | 7,4                                  | 22,2                |
| МАПс         | 18,2                                 | 27,3                                 | 45,5                |
| ВПс          | 26,7                                 | 23,3                                 | 53,3                |
| Все пациенты | 22,1                                 | 19,1                                 | 41,2                |



## Пусковые факторы псориаза

| Триггер                   | Все пациенты |      | КПс  |      | МАПс |      | ВПс  |      |
|---------------------------|--------------|------|------|------|------|------|------|------|
|                           | абс.         | %    | абс. | %    | абс. | %    | абс. | %    |
| Стресс                    | 16           | 23,5 | 3    | 11,1 | 5    | 45,5 | 8    | 26,7 |
| Ангина                    | 25           | 36,7 | 23   | 85,2 | 2    | 18,2 | 0    | 0    |
| ОРВИ                      | 7            | 10,3 | 2    | 7,4  | 4    | 36,4 | 1    | 3,3  |
| Пневмония                 | 1            | 1,47 | 0    | 0    | 1    | 9,1  | 0    | 0    |
| Травма                    | 2            | 2,94 | 0    | 0    | 1    | 9,1  | 1    | 3,3  |
| Дисметаболический синдром | 11           | 16,2 | 0    | 0    | 0    | 0    | 11   | 36,7 |
| Не установлен             | 26           | 38,2 | 2    | 7,4  | 4    | 36,4 | 20   | 66,7 |

При оценке временного промежутка между началом действия инфекционного триггера и развитием начала/ рецидива заболевания выявлено, что у более половины пациентов с КПс он составляет 4 нед (табл. 4).

При анализе частоты предшествовавших ангин достоверная разница отмечена между пациентами с КПс и ВПс (табл. 5). При КПс ангины в анамнезе были отмечены в 96,3% случаев, в то время как у пациентов с ВПс лишь в 3,3%. Высокая частота предшествовавших ангин наблюдалась также при МАПс — 63,7%.

Длительность хронизации дерматоза при ВПс была достоверно в 51 раз выше по сравнению с таковым показателем при КПс (табл. 6). Характер обострений Пс у пациентов с МАПс и ВПс не носил значимых отличий. У лиц с КПс в большинстве случаев диагноз установлен впервые.

Таблица 4  
Временной интервал между началом действия инфекционного триггера и развитием дебюта/ рецидива псориаза у пациентов с КПс, МАПс

| Временной интервал | КПс  |      | МАПс |      |
|--------------------|------|------|------|------|
|                    | абс. | %    | абс. | %    |
| 2 нед              | 0    | 0    | 0    | 0    |
| 3 нед              | 5    | 18,5 | 1    | 9,1  |
| 4 нед              | 14   | 51,9 | 3    | 27,3 |
| 5 нед              | 5    | 18,5 | 0    | 0    |
| 6 нед              | 2    | 7,4  | 1    | 9,1  |
| Не отмечен         | 1    | 3,7  | 4    | 36,4 |

Таблица 5  
Частота предшествовавших ангин у пациентов исследуемых групп

| Предшествовавшая ангина | КПс  |      | МАПс |      | ВПс  |      |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|
|                         | абс. | %    | абс. | %    | абс. | %    |
| Да                      | 26   | 96,3 | 7    | 63,7 | 1    | 3,3  |
| Нет                     | 1    | 3,7  | 4    | 36,4 | 29   | 96,7 |

Примечание.  $F_{кп-мапс}=0,4$ ,  $P=0,000$ ;  $F_{кп-впс}=0,00$ ,  $P=1,0$ ;  
 $F_{мапс-впс}=0,5$ ,  $P=0,000$ .

Таблица 6  
Характер течения Пс в зависимости от клинической формы

| Характеристика                     | Все пациенты | КПс           | МАПс       | ВПс        | Достоверность различий          |
|------------------------------------|--------------|---------------|------------|------------|---------------------------------|
| Стаж заболевания, мес              | 98,6±1,50    | 0,7 [0,5—1,5] | 22 [18—26] | 36 [29—40] | $U_{кпс-впс}=15,5$<br>$P=0,000$ |
| Общее количество обострений        | 3 [2—6]      | 0             | 4 [2—6]    | 3 [2—6]    | —                               |
| Среднее количество рецидивов в год | 1 [1—2]      | 0             | 1 [1—2]    | 1 [1—2]    | —                               |

Оценку тяжести течения клинических проявлений заболевания проводили на основании расчета валидированного индекса PASI (суммарный и зональный индексы).

У представителей всех групп течение Пс можно оценить как среднетяжелое (PASI 20—30), достоверной разницы в показателях общего PASI не выявлено (табл. 7) [22]. Общая площадь псориатических высыпаний ( $S\Sigma=S(\Gamma)+S(ВК)+S(T)+S(НК)$ ) была сопоставима во всех группах, находясь в интервале от 8 (ВПс) до 10 (КПс). Воспалительный компонент эффоресценций по показателям «Эритема» ( $\Sigma\Sigma=\Sigma(\Gamma)+\Sigma(ВК)+\Sigma(T)+\Sigma(НК)$ ) и «Инфильтрация» ( $I\Sigma=I(\Gamma)+I(ВК)+I(T)+I(НК)$ ) достоверно выше при КПс по сравнению с ВПс.

Детализация индекса PASI для области «Голова» представлена в табл. 8. У пациентов с КПс по общему индексу PASI ( $\Gamma$ ) наблюдали достоверно более острое и тяжелое течение патологического процесса на волосистой части головы по сравнению с пациентами с ВПс. Причем тяжесть течения достигалась как за счет воспалительного компонента (эритема, инфильтрация, суммарный показатель «эритема+инфильтрация+шелушение»), так и за счет большей площади вовлечения кожного покрова головы. Выраженная активность процесса на коже головы при КПс объясняется топографической близостью зоны к первичному инфекционному очагу [8, 12, 23].

Тяжесть течения патологического процесса в топографических зонах «Верхние конечности» и «Нижние конечности» по индексу PASI во всех группах была сопоставима (табл. 9, 10). Вместе с тем в области «Верхние конечности» показатели «Эритема» и «Инфильтрация» имели достоверную степень крайней выраженности (4 балла) у пациентов с ВПс по отношению к микробассоциированным формам (МАПс, КПс), что, вероятно, связано с частым присутствием феномена «дежурных бляшек» на разгибательной поверхности локтевых суставов при хроническом течении Пс.

Несмотря на то что показатель PASI для зоны «Туловище» во всех трех группах был сравним, островоспа-

Таблица 7

## Значения индекса PASI у пациентов с различными формами псориаза

| Показатель       | Все пациенты | КПс        | МАПс       | ВПс        | Достоверность различий                                    |
|------------------|--------------|------------|------------|------------|---|
| PASI (Г+ВК+Т+НК) | 21,8±1,01    | 23,3±1,01  | 24,0±3,36  | 20,4±1,72  | P>0,05  |
| ЭΣ               | 13,6±0,38    | 13 [11—15] | 12 [8—13]  | 11 [8—13]  | H=12,0<br>P=0,004<br>Z <sub>кпс-впс</sub> =3,0<br>P=0,009 |
| ИΣ               | 10,9±0,36    | 12 [11—14] | 9 [9—12]   | 10 [8—11]  | H=11,9<br>P=0,003<br>Z <sub>кпс-впс</sub> =3,3<br>P=0,003 |
| ШΣ               | 8,8±0,33     | 9 [7—11]   | 10 [8—11]  | 9 [7—10]   | P>0,05  |
| Σ                | 31,3±0,90    | 35 [31—38] | 31 [25—35] | 27 [25—34] | H=6,8<br>P=0,034<br>Z <sub>кпс-впс</sub> =2,5<br>P=0,035  |
| SΣ               | 9,1±0,28     | 10 [9—10]  | 9 [7—11]   | 8 [7—10]   | P>0,05  |

Примечание. Г — голова; ВК — верхние конечности; Т — туловище; НК — нижние конечности; ЭΣ+ ИΣ+ ШΣ.

Таблица 8

## Значения индекса PASI «Голова» у пациентов с различными формами псориаза

| Показатель   | Все пациенты |      | КПс           |      | МАПс          |      | ВПс           |      | Достоверность различий   |
|--------------|--------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|--|
|              | абс.         | %    | абс.          | %    | абс.          | %    | абс.          | %    |  |
| Эритема      |              |      |               |      |               |      |               |      | χ <sup>2</sup> =14,8<br>P=0,002<br>χ <sup>2</sup> <sub>кпс-впс</sub> =5,3<br>P<0,05<br>χ <sup>2</sup> («4») <sub>кпс-впс</sub> =4,1<br>P<0,05                                    |
| 0            | 6            | 8,8  | Нет           |      | Нет           |      | 6             | 20,0 |  |
| 1            | 6            | 8,8  | 1             | 3,7  | 1             | 9,1  | 4             | 13,2 |  |
| 2            | 24           | 35,3 | 4             | 14,8 | 4             | 45,5 | 16            | 53,6 |  |
| 3            | 17           | 25,0 | 8             | 29,6 | 5             | 45,5 | 4             | 13,2 |  |
| 4            | 15           | 22,1 | 14            | 51,9 | 1             | 9,1  | Нет           |      |  |
| Инфильтрация |              |      |               |      |               |      |               |      | χ <sup>2</sup> =22,5<br>P=0,013<br>χ <sup>2</sup> <sub>кпс-впс</sub> =10,3<br>P<0,05<br>F («3») <sub>кпс-впс</sub> =0,2<br>P=0,030<br>F («4») <sub>кпс-впс</sub> =0,2<br>P=0,005 |
| 0            | Нет          |      | Нет           |      | Нет           |      | Нет           |      |  |
| 1            | 9            | 13,3 | 3             | 11,2 | 1             | 9,1  | 5             | 16,7 |  |
| 2            | 21           | 30,8 | 6             | 22,2 | 4             | 36,4 | 11            | 36,6 |  |
| 3            | 26           | 38,3 | 16            | 59,2 | 2             | 18,1 | 8             | 26,7 |  |
| 4            | 12           | 17,6 | 2             | 7,4  | 4             | 36,4 | 6             | 20,0 |  |
| Шелушение    |              |      |               |      |               |      |               |      | —  |
| 0            | 3            | 4,4  | 3             | 11,2 | Нет           |      | Нет           |      |  |
| 1            | 16           | 23,6 | 10            | 37,0 | 1             | 9,0  | 5             | 16,6 |  |
| 2            | 20           | 29,4 | 9             | 33,3 | 3             | 27,3 | 8             | 26,7 |  |
| 3            | 20           | 29,4 | 5             | 18,5 | 4             | 36,4 | 11            | 36,7 |  |
| 4            | 9            | 13,2 | Нет           |      | 3             | 27,3 | 6             | 20,0 |  |
| Σ            | 6 [50—8]     |      | 9 [70—11]     |      | 6 [50—9]      |      | 5 [30—8]      |      | H=11,2<br>P=0,004<br>Z <sub>кпс-впс</sub> =3,0<br>P=0,09   |
| Площадь      |              |      |               |      |               |      |               |      | H=24,2<br>P=0,002<br>χ <sup>2</sup> <sub>кпс-впс</sub> =11,5<br>P=0,002  |
| 0            | 6            | 8,8  | Нет           |      | Нет           |      | 6             | 20,0 |  |
| 1            | 9            | 13,3 | Нет           |      | 3             | 27,3 | 6             | 20,0 |  |
| 2            | 21           | 30,8 | 6             | 7,4  | 5             | 45,5 | 10            | 33,3 |  |
| 3            | 17           | 25,0 | 9             | 33,3 | 1             | 9,1  | 7             | 23,3 |  |
| 4            | 10           | 14,7 | 8             | 33,3 | 1             | 9,1  | 1             | 3,3  |  |
| 5            | 5            | 7,4  | 4             | 26,0 | 1             | 9,1  | Нет           |      |  |
| PASI (Г)     | 1,6±0,14     |      | 2,4 [1,6—2,7] |      | 1,2 [0,6—1,8] |      | 0,9 [0,3—1,2] |      | H=14,5<br>P=0,000<br>Z <sub>кпс-впс</sub> =3,7<br>P=0,000  |

лительный компонент высыпаний большую активность достоверно проявлял у пациентов с КПс (табл. 11).

Показатели общего и биохимического анализа крови у представителей всех групп находились в норме, достоверные различия между группами в показателях не обнаружены. Таким образом, стандартные показатели воспаления не являются эффективными для

формирования групп пациентов с микробассоциированными формами псориаза (табл. 12).

Микробиологический посев со слизистой оболочки дужек зева, язычка, задней поверхности глотки и миндалин позволил выделить причинный инфекционный агент (*Streptococcus pyogenes*) исключительно у пациентов с КПс в 25,9% случаев.

Таблица 9

## Значения индекса PASI «Верхние конечности» у пациентов с различными формами псориаза

| Показатель   | Все пациенты |      | КПс      |      | МАПс     |      | ВПс     |      | Достоверность различий  |
|--------------|--------------|------|----------|------|----------|------|---------|------|---|
|              | абс.         | %    | абс.     | %    | абс.     | %    | абс.    | %    |   |
| Эритема      |              |      |          |      |          |      |         |      | $\chi^2=19,5$<br>P=0,012<br>$\chi^2_{\text{ВПс-КПс}}=9,3$<br>P<0,05<br>$\chi^2_{\text{ВПс-МАПс}}=5,1$<br>P<0,05   |
| 0            | 2            | 2,9  | Нет      |      | 2        | 18,2 | Нет     | 2    |   |
| 1            | 2            | 2,9  | Нет      |      | Нет      |      | 2       | 6,7  |   |
| 2            | 25           | 36,4 | 13       | 48,2 | 2        | 18,2 | 10      | 33,3 |   |
| 3            | 24           | 35,8 | 11       | 40,7 | 3        | 27,3 | 10      | 33,3 |   |
| 4            | 15           | 22,0 | 3        | 11,1 | 4        | 36,4 | 8       | 26,7 |   |
| Инфильтрация |              |      |          |      |          |      |         |      | $\chi^2=24,3$<br>P=0,002<br>$\chi^2_{\text{КПс-МАПс}}=9,9$<br>P<0,05<br>$\chi^2_{\text{КПс-ВПс}}=14,1$<br>P<0,01<br>F(«3»)КПс-МАПс=0,2<br>P=0,030<br>F(«4»)КПс-ВПс=0,2<br>P=0,005 |
| 0            | 2            | 2,9  | Нет      |      | 2        | 18,2 | Нет     |      |   |
| 1            | 1            | 1,5  | Нет      |      | Нет      |      | 1       | 3,3  |   |
| 2            | 21           | 30,8 | 9        | 33,3 | 4        | 36,4 | 8       | 26,6 |   |
| 3            | 20           | 29,4 | 13       | 48,2 | 1        | 9,1  | 6       | 20,0 |   |
| 4            | 24           | 35,4 | 5        | 18,5 | 4        | 36,4 | 15      | 50,1 |   |
| Шелушение    |              |      |          |      |          |      |         |      | —   |
| 0            | 2            | 2,9  | Нет      |      | 2        | 18,2 | Нет     |      |   |
| 1            | 12           | 17,7 | 6        | 22,2 | 1        | 9,1  | 5       | 16,7 |   |
| 2            | 29           | 42,6 | 12       | 44,4 | 4        | 36,4 | 13      | 43,3 |   |
| 3            | 21           | 30,9 | 9        | 33,3 | 3        | 27,3 | 9       | 30,0 |   |
| 4            | 4            | 5,9  | Нет      |      | 1        | 9,1  | 3       | 10,0 |   |
| Σ            | 8,0±0,30     |      | 9 [8—10] |      | 8 [6—10] |      | 8 [6—9] |      | P>0,05  |
| Площадь      |              |      |          |      |          |      |         |      | —   |
| 0            | 2            | 2,9  | Нет      |      | 2        | 18,2 | Нет     |      |   |
| 1            | 6            | 8,8  | 2        | 7,4  | Нет      |      | 4       | 13,3 |   |
| 2            | 36           | 52,9 | 15       | 55,6 | 4        | 36,4 | 17      | 56,7 |   |
| 3            | 20           | 29,4 | 10       | 37,0 | 4        | 36,4 | 6       | 20,0 |   |
| 4            | 4            | 5,9  | Нет      |      | 1        | 9,1  | 3       | 10,0 |   |
| PASI (BK)    | 3,9±0,25     |      | 4 [3—5]  |      | 4 [2—5]  |      | 3 [2—5] |      | P>0,05  |

Таблица 10

## Значения индекса PASI «Нижние конечности» у пациентов с различными формами псориаза

| Показатель   | Все пациенты |      | КПс      |      | МАПс      |      | ВПс      |      | Достоверность различий |
|--------------|--------------|------|----------|------|-----------|------|----------|------|------------------------|
|              | абс.         | %    | абс.     | %    | абс.      | %    | абс.     | %    |                        |
| Эритема      |              |      |          |      |           |      |          |      | —                      |
| 0            | Нет          |      | Нет      |      | Нет       |      | Нет      |      |                        |
| 1            | 2            | 2,9  | Нет      |      | 1         | 9,1  | 1        | 3,3  |                        |
| 2            | 9            | 13,2 | 4        | 14,8 | 2         | 18,2 | 3        | 10,0 |                        |
| 3            | 26           | 38,2 | 6        | 22,2 | 5         | 45,5 | 15       | 50,0 |                        |
| 4            | 31           | 45,6 | 17       | 63   | 3         | 27,3 | 11       | 36,7 |                        |
| Инфильтрация |              |      |          |      |           |      |          |      | —                      |
| 0            | Нет          |      | Нет      |      | Нет       |      | Нет      |      |                        |
| 1            | 3            | 4,4  | 1        | 3,7  | 1         | 9,1  | 1        | 3,4  |                        |
| 2            | 12           | 17,6 | 2        | 7,5  | 1         | 9,1  | 9        | 30,0 |                        |
| 3            | 25           | 36,8 | 12       | 44,4 | 3         | 27,3 | 10       | 33,3 |                        |
| 4            | 28           | 41,2 | 12       | 44,4 | 6         | 54,5 | 10       | 33,3 |                        |
| Шелушение    |              |      |          |      |           |      |          |      | —                      |
| 0            | Нет          |      | Нет      |      | Нет       |      | Нет      |      |                        |
| 1            | 7            | 10,3 | 1        | 3,7  | 2         | 18,2 | 4        | 13,3 |                        |
| 2            | 28           | 41,2 | 16       | 59,3 | 3         | 27,3 | 9        | 30,0 |                        |
| 3            | 26           | 38,2 | 9        | 33,3 | 3         | 27,3 | 14       | 46,7 |                        |
| 4            | 7            | 10,3 | 1        | 3,7  | 3         | 27,3 | 3        | 10,0 |                        |
| Σ            | 9,0±0,25     |      | 9,2±0,34 |      | 8,8±0,80  |      | 8,8±0,40 |      | P>0,05                 |
| Площадь      |              |      |          |      |           |      |          |      | —                      |
| 0            | Нет          |      | Нет      |      | Нет       |      | Нет      |      |                        |
| 1            | 2            | 2,9  | 1        | 3,7  | Нет       |      | 1        | 3,3  |                        |
| 2            | 28           | 41,2 | 12       | 44,4 | 5         | 45,4 | 11       | 36,7 |                        |
| 3            | 27           | 39,7 | 12       | 44,4 | 2         | 18,2 | 13       | 43,3 |                        |
| 4            | 11           | 16,2 | 2        | 7,5  | 4         | 36,4 | 5        | 16,7 |                        |
| PASI (HK)    | 9,8±0,51     |      | 9,3±0,57 |      | 10,8±1,75 |      | 9,9±0,83 |      | P>0,05                 |

Стрептолизин, являясь гемолизинном, продуцируемым стрептококками группы А, у инфицированных пациентов выступает в качестве антигена, на который

организм вырабатывает специфический вид гуморальной реакции. В этой связи показатели АСЛО для диагностики микробассоциированных форм Пс (предше-



Таблица 11

## Значения индекса PASI «Туловище» у пациентов с различными формами псориаза

| Показатель   | Все пациенты |      | КПс      |      | МАПс      |      | ВПс     |      | Достоверность различий   |
|--------------|--------------|------|----------|------|-----------|------|---------|------|--|
|              | абс.         | %    | абс.     | %    | абс.      | %    | абс.    | %    |  |
| Эритема      |              |      |          |      |           |      |         |      | $\chi^2=14,8$<br>P=0,047<br>$\chi^2_{\text{кпс-впс}}=11,1$<br>P<0,05<br>F(«0»)кпс-впс=0,09<br>P=0,05                                 |
| 0            | 5            | 7,4  | Нет      |      | Нет       |      | 5       | 16,7 |  |
| 1            | Нет          |      | Нет      |      | Нет       |      | Нет     |      |  |
| 2            | 9            | 13,2 | 1        | 3,8  | 3         | 27,3 | 5       | 16,7 |  |
| 3            | 26           | 38,2 | 13       | 48,1 | 3         | 27,3 | 10      | 33,3 |  |
| 4            | 28           | 41,4 | 13       | 48,1 | 5         | 45,4 | 10      | 33,4 |  |
| Инфильтрация |              |      |          |      |           |      |         |      | $\chi^2=15,9$<br>P=0,044<br>$\chi^2_{\text{кпс-впс}}=12,5$<br>P<0,05<br>F(«3»)кпс-впс=0,1<br>P=0,050<br>F(«4»)кпс-впс=0,1<br>P=0,033 |
| 0            | Нет          |      | Нет      |      | Нет       |      | Нет     |      |  |
| 1            | 2            | 2,9  | 1        | 3,7  | 1         | 9,1  | Нет     |      |  |
| 2            | 16           | 23,6 | 9        | 33,3 | 3         | 27,3 | 4       | 13,3 |  |
| 3            | 29           | 42,7 | 14       | 51,9 | 3         | 27,3 | 12      | 40,0 |  |
| 4            | 21           | 30,8 | 3        | 11,1 | 4         | 36,4 | 14      | 46,7 |  |
| Шелушение    |              |      |          |      |           |      |         |      | —  |
| 0            | 5            | 7,4  | Нет      |      | Нет       |      | 5       | 16,7 |  |
| 1            | 7            | 10,3 | 4        | 14,8 | Нет       |      | 3       | 10,0 |  |
| 2            | 25           | 36,8 | 11       | 40,7 | 5         | 45,5 | 9       | 30,0 |  |
| 3            | 26           | 38,2 | 12       | 44,4 | 4         | 36,4 | 10      | 33,3 |  |
| 4            | 5            | 7,4  | Нет      |      | 2         | 18,2 | 3       | 10,0 |  |
| $\Sigma$     | 9 [7—10]     |      | 9 [8—10] |      | 10 [7—10] |      | 8 [6—9] |      | H=6,5<br>P=0,38  |
| Площадь      |              |      |          |      |           |      |         |      | —  |
| 0            | 5            | 7,4  | Нет      |      | Нет       |      | 5       | 16,7 |  |
| 1            | 4            | 5,9  | 2        | 7,4  | Нет       |      | 2       | 6,6  |  |
| 2            | 27           | 39,7 | 11       | 40,7 | 4         | 36,4 | 12      | 40,0 |  |
| 3            | 26           | 38,2 | 14       | 51,9 | 5         | 45,5 | 7       | 23,3 |  |
| 4            | 6            | 8,8  | Нет      |      | 2         | 18,2 | 4       | 13,3 |  |
| PASI (T)     | 6 [5—8]      |      | 7 [5—9]  |      | 6 [5—9]   |      | 5 [4—8] |      | H=6,2<br>P=0,45  |

Таблица 12

## Уровни лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ, СРБ, АСЛО, ADNs у пациентов с псориазом

| Показатель                 | Все пациенты     | КПс              | МАПс             | ВПс              | Достоверность различий   |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--|
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ | $5,8 \pm 1,33$   | $5,7 \pm 1,20$   | $6,0 \pm 1,21$   | $4,8 \pm 1,30$   | —  |
| Лимфоциты, $10^9/\text{л}$ | $4,5 \pm 0,33$   | $4,8 \pm 0,35$   | $4,7 \pm 1,22$   | $4,0 \pm 1,02$   | —  |
| %                          | 32 [26—41]       | 36 [33—42]       | 30 [29—38]       | 29 [20—34]       | —  |
| СОЭ, мм/ч                  | $5,4 \pm 1,74$   | $3,4 \pm 1,60$   | $6,1 \pm 1,01$   | $4,0 \pm 1,35$   | —  |
| СРБ, мг/л                  | Отрицательный    | Отрицательный    | Отрицательный    | Отрицательный    | —  |
| АСЛО<br>МЕ/мл              | 235<br>[96—466]  | 465<br>[266—552] | 399<br>[310—558] | 96<br>[62—112]   | H=50,0<br>P=0,000<br>Z <sub>кпс-впс</sub> =6,4<br>P=0,000<br>Z <sub>впс-мапс</sub> =5,1<br>P=0,000 |
| ADNs B<br>МЕ/мл            | 292<br>[124—591] | 535<br>[369—993] | 685<br>[366—870] | 115<br>[106—138] | H=26,0<br>P=0,000<br>Z <sub>кпс-впс</sub> =6,4<br>P=0,000<br>Z <sub>впс-мапс</sub> =5,0<br>P=0,000 |

ствующие началу/рецидиву заболевания ангины) были наиболее эффективными. Значения АСЛО при КПс и МАПс достоверно превышали аналогичные показатели при ВПс соответственно в 4,8 и в 4,1 раза. Мы также имели возможность исследовать уровни антидезоксирибонуклеазы В (ADNs В), позволяющей оценить иммунный статус пациентов по отношению к *Streptococcus pyogenes* [18—21]. Достоверно более высокая активность фермента зарегистрирована при

МАПс и КПс в 5,9 и 4,6 раза соответственно по сравнению с ВПс. Если учесть, что при выполнении микробиологического анализа значимые инфекционные агенты выявлены только при КПс и лишь в 29,5% случаев, АСЛО и ADNs В у пациентов при подозрении на микробассоциированный вариант развития Пс можно рассматривать как диагностические маркеры. Причем определение ADNs В позволяет выявлять бессимптомное носительство *Streptococcus pyogenes*.

Учитывая особенности анамнеза, клинической картины, а также данные лабораторных исследований у пациентов с различными вариантами течения Пс, можно выделить ряд особенностей, характерных для микробассоциированных форм.

Микробассоциированные формы Пс дебютируют, как правило, в детском и молодом возрасте. Причинно-следственная связь наличия предшествующей ангины и развития в будущем КПс может быть установлена более чем в 90% случаев. Характер инфекционного триггера при МАПс установить в 30—40% случаев не представляется возможным, вместе с тем у остальных удается проследить предшествовавшие ангины, ОРВИ, пневмонии. Для КПс, в отличие от других форм Пс, всегда характерно острое начало.

Клиническая картина КПс соответствует средней степени тяжести. Несмотря на то что в патологический процесс могут симметрично вовлекаться любые области кожного покрова, особую тропность можно наблюдать по отношению к зоне «Голова». Кожа головы является ближайшей областью по отношению к первичному очагу стрептококковой инфекции у пациентов с КПс. Характерна локализация высыпаний на коже лица, что при других формах практически не встречается. Во всех областях первичные морфологические элементы носят островоспалительный характер. Показатель «Эритема» имеет крайнюю степень выраженности повсеместно.

Рутинные методы лабораторной диагностики не дают объективной информации о наличии/активности инфекционного агента (стрептококковая инфекция). Микробиологический посев со слизистой оболочки миндалин, дужек зева эффективен лишь у 25% пациентов с КПс. В остальных случаях требуются более чувствительные методики — количественное определение показателей АСЛО и АДНс В.

### Выводы

1. Для КПс характерны острое начало заболевания, предшествующая ангина, молодой возраст.

2. Клинические особенности каплевидного псориаза следующие: распространенность, симметричный характер высыпаний; тропность первичных эффоресценций к коже лица; крайняя степень выраженности эритемы, выраженная инфильтрация и низкая степень шелушения морфологических элементов.

3. Проведение микробиологического исследования (посев со слизистой оболочки миндалин, дужек зева) эффективно лишь у 25% пациентов с каплевидным псориазом, в качестве более чувствительных лабораторных тестов могут быть использованы показатели АСЛО и антидезоксирибонуклеазы В.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Fry L., Baker B. S. // *Clin. Dermatol.*— 2007.— Vol. 25, № 6.— P. 606—615.
2. Baker B. S., Brown D. W., Fischetti V. A., et al. // *Clin. Exp. Immunol.*— 2001.— Vol. 124, № 3.— P. 516—521.
3. Baker B. S., Brown D., Fischetti V. A., et al. // *Scand. J. Immunol.*— 2001.— Vol. 54, № 6.— P. 619—625.

4. Baker B. S., Ovigne J. M., Fischetti V. A., et al. // *Scand. J. Immunol.*— 2003.— Vol. 58, № 3.— P. 335—341.
5. Brown D. W., Baker B. S., Ovigne J. M., et al. // *Arch. Dermatol. Res.*— 2001.— Vol. 293, № 4.— P. 165—170.
6. Кубанова А. А., Катунина О. П. // *Вестн. дерматологии и венерологии.*— 2010.— № 1.— С. 70—79.
7. Baker B. S. *Recent Advances in PSORIASIS: The Role of the Immune System.*— ICP Imperial College Press, 2000.
8. Fotiadou C., Lazaridou E., Ioannides D. // *Adolesc. Health Med. Ther.*— 2014.— Vol. 5.— P. 25—34.
9. Stern R. S., Nijsten T., Feldman S. R., et al. // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.*— 2004.— Vol. 9.— P. 136—139.
10. Gelfand J. M., Weinstein R., Porter S. B., et al. // *Arch. Dermatol.*— 2005.— Vol. 141.— P. 1537—1541.
11. Kurd S. K., Gelfand J. M. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2009.— Vol. 60.— P. 218—224.
12. Silverberg N. B. // *Ther. Clin. Risk Manag.*— 2009.— Vol. 5.— P. 849—856.
13. Busch A. L., Landau J. S., Moody M. N., Goldberg L. H. // *Skin Therapy Lett.*— 2012.— Vol. 17.— P. 5—7.
14. Stahle M., Atakan N., Boehncke W. H., et al. // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*— 2010.— Bd 8.— S. 812—818.
15. Saxena V. N., Dogra J. // *Eur. J. Dermatol.*— 2005.— Vol. 15, № 5.— P. 359—362.
16. Mosteller R. D. // *N. Engl. J. Med.*— 1987.— Vol. 317, № 17.— P. 1098.
17. Langley R. G., Ellis C. N. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2004.— Vol. 51.— P. 563—569.
18. Kim S., Lee N. Y. // *J. Korean Med. Sci.*— 2005.— Vol. 20, № 6.— P. 938—940.
19. Karmarkar M. G., Venugopal V., Joshi L., Kamboj R. // *Indian J. Med. Res.*— 2004.— Vol. 119.— P. 26—28.
20. Shet A., Kaplan E. L. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2002.— Vol. 21.— P. 420—426.
21. Ayoub E. M., Harden E. // *Manual of Clinical Laboratory Immunology / Ed. N. R. Rose, E. C. de Macario, J. L. Fahey, et al.*— Washington, 1992.— P. 427—434.
22. Лукьянов А. М. Псориаз: объективизация выбора рациональной терапии.— Минск, 2011.
23. Weisenseel P., Laumbacher B., Besgen P., et al. // *J. Med. Genet.*— 2002.— Vol. 39, № 10.— P. 767—768.

Поступила 02.09.14.

### GUTTATE PSORIASIS: CLINIC-DIAGNOSTIC CRITERIA

A. M. Lukiyanov, T. A. Sikorskaya

**Objective.** Estimation of clinical and laboratory diagnostic criteria for guttate psoriasis diagnosis was the purpose of the study.

**Materials and methods.** Sixty eight patients diagnosed vulgar psoriasis or guttate psoriasis were observed in the dynamics. The patients were divided into three groups: 27 persons with guttate psoriasis were included in the GP group, 11 persons with microbe-associated psoriasis formed the MAP group, and 30 persons with vulgar psoriasis were enrolled in the VP group.

**Results.** The investigations outcomes revealed the following specific features of disease progress: acute debut, sore throat history, and young age. Dermatoses manifested clinically by eruption severity, symmetry, primary rash affinity to the facial skin, extreme erythema pronouncement, evident infiltration, and morphologic elements poor desquamation. ASLO and АДНс В titers determination was the most sensitive laboratory test.

**Key words:** guttate psoriasis, beta-hemolytic streptococcus, streptolysin O, streptodermase B.

### Адрес для корреспонденции:

Сикорская Татьяна Анатольевна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;  
сл. тел. (8-017) 372-73-48.

И. К. ЛУЦКАЯ, В. А. АНДРЕЕВА, О. Г. ЗИНОВЕНКО

## ПРОЯВЛЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Применение препаратов полихимиотерапии у детей вызывает поражение слизистой оболочки полости рта различной степени тяжести. При этом отмечается ухудшение показателей стоматологического статуса: гигиены полости рта, состояния тканей пародонта, кислотоустойчивости эмали. Изучены осложнения в полости рта у 80 детей, получающих химиотерапевтическое лечение. Разработаны рекомендации по рациональному гигиеническому уходу за полостью рта, благодаря которым стоматиты у детей протекали в легкой форме, поражения слизистой оболочки полости рта чаще встречались в виде одиночных элементов. Множественные ее поражения у пациентов основной группы отмечались в 2,9 раза реже. Применение химиотерапевтических препаратов в основной группе откладывалось в 2,6 раза реже, чем в группе сравнения.*

**Ключевые слова:** химиотерапия, стоматит, слизистая оболочка полости рта, индивидуальная гигиена полости рта, хлоргексидин.

Проведение химиотерапии у пациентов с патологией крови и злокачественными новообразованиями вызывает различные осложнения в полости рта. Противоопухолевые средства угнетают общую реактивность организма, оказывают эффект метаболического воздействия на рост, созревание и замену клеток слизистой оболочки полости рта (СОПР), воздействуя на ДНК, РНК и синтез белков. К таким препаратам относятся адриамицин, метотрексат, таксол и др. На фоне снижения местных защитных механизмов, ослабления лейкоцитарной защиты, локального расстройства кровообращения СОПР становится чувствительной к токсическим воздействиям противоопухолевых средств, банальной микрофлоре и другим повреждающим воздействиям [2, 4].

У пациентов с активным лейкозом вероятность осложнений в полости рта достигает 50%, с лимфомой — 33%, с раком или саркомой — 12% [1, 7]. При этом основная клиническая проблема связана с воспалением СОПР, нарушением ее целостности, что открывает возможность проникновения условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, а также их дальнейшего системного распространения. Бактериальные, грибковые, вирусные и поражения смешанной этиологии в полости рта приводят к болезненности, ограничению приема пищи, ухудшению общего состояния организма, прерыванию химиотерапии и удлинению сроков госпитализации. У пациентов с нейтропенией инфекции в ротовой полости в 25—54% случаев вызывают сепсис. Несмотря на активную общую терапию, в полости рта

регистрируются существенные клинические проявления [6].

В процессе химиотерапевтического лечения значительно увеличивается количество налета, что связано с отказом от чистки зубов вследствие образования болезненных эрозий и язв в полости рта. У большинства пациентов отмечается кровоточивость десен, которая в ряде случаев наблюдается даже на фоне резкой бледности десны и всей СОПР.

Субъективные ощущения (чувство жжения, утолщения слизистой оболочки, изменение вкусовых восприятий, дискомфорт в полости рта и болезненность) у большинства лиц появляются на 3—5-е сутки после введения химиотерапевтических препаратов. После приема метотрексата отек слизистой оболочки отмечается во всех случаях, часто присоединяется помутнение эпителия. Нередко в полости рта наблюдается яркая гиперемия. Налеты могут встречаться самостоятельно либо сопровождать эрозии, на фоне применения местных препаратов они пигментируются. Элементы поражения в виде одиночных эрозий на слизистой оболочке регистрируются чаще, чем множественные сливающиеся эрозии. В большинстве случаев встречаются 3—4 элемента, поражающих определенные зоны слизистой оболочки. Значительно реже в полости рта появляются длительно незаживающие язвы, после эпителизации которых остаются рубцы.

В случаях, когда воспалительные процессы локализованы, они не препятствуют гигиеническому уходу за полостью рта и не оказывают существенного влияния на общее состояние пациентов. Клиническое выздоровление наступает на 6—9-е сутки. Множественные поражения слизистой оболочки, характеризующиеся нарушением целостности эпителия, вызывают резкую болезненность в полости рта, невозможность открывания рта, приема пищи, ухудшение общего состояния. Такой статус может сохраняться 20—27 сут, и в отдельных случаях требуется отмена дальнейшего введения химиотерапевтических препаратов вплоть до нормализации состояния СОПР.

В то же время рациональные стоматологические мероприятия существенно улучшают субъективное состояние пациентов и объективную картину в полости рта [3, 5].

Целью настоящего исследования явилась оценка стоматологического статуса у детей, получающих химиотерапию при злокачественных заболеваниях крови.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 80 детей в возрасте 5—18 лет, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) по специальным программам с использованием таких химиотерапевтических средств, как метотрексат, винкристин, рубомицин, циклофосфан, цитозар, блеомицин, винбластин, адриамицин, вепезид и др. Общие и лабораторные исследования, диагностику и назначение лечения проводили врачи РНПЦ ДОГИ.



В зависимости от основного диагноза пациентов разделили на 2 группы. В одной наблюдалось 50 детей с гемобластозами, при этом с диагнозом острого лимфобластного лейкоза было 25 пациентов, острого миелобластного лейкоза — 10, лимфогранулематоза — 5, лимфом — 10 детей.

В группу с солидными опухолями вошли 30 детей: 7 — с остеогенной саркомой, 6 — с медуллобластомой, 6 — с саркомой Юинга, 2 — с PNET, 3 — с эмбриональной рабдомиосаркомой, 2 — с пилоцитарной астроцитомой, 2 — с ганглионейробластомой, 2 — с другими опухолями.

Поражение СОПР различной степени тяжести изучали на протяжении 160 эпизодов введения химиотерапевтических препаратов при лечении гемобластозов и 233 блоков при лечении солидных опухолей.

Клиническое обследование полости рта у детей проводили по общепринятой методике в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Условия обследования зависели от общего состояния здоровья детей. При удовлетворительном общем статусе осмотр проводили в стоматологическом кабинете с использованием стандартного набора инструментов при искусственном освещении. При тяжелом общем состоянии инструментальное обследование полости рта осуществляли в палате при естественном освещении. Наличие множественных болезненных поражений СОПР требовало щадящего осмотра без использования инструментов.

Для оценки состояния СОПР на фоне химиотерапии была принята следующая условная градация степени тяжести стоматитов, основанная на собственных наблюдениях и рекомендациях других авторов [8]:

I (легкая) — изменение цвета, отечность СОПР, наличие 1—2 эрозий размером не более 22 мм, субъективное чувство дискомфорта или легкой болезненности в полости рта;

II (средняя) — выраженный отек, помутнение или гиперемия СОПР, наличие 3—4 элементов поражения в 1—2 зонах слизистой оболочки, болезненность при открывании рта и/или приеме пищи, которая, однако, не требует парентерального назначения обезболивающих средств;

III (тяжелая) — множественные разлитые язвенно-некротические поражения всех зон СОПР, ухудшение общего состояния, интенсивная, резкая болезненность в полости рта, которая сопровождается невозможностью открывания рта, отказом от еды, требую-

щая парентерального применения анальгезирующих препаратов или полного парентерального питания.

### Результаты и обсуждение

Основные показатели стоматологического статуса у обследованных детей до начала химиотерапевтического воздействия представлены в табл. 1.

У детей и подростков данной группы распространенность кариеса в молочном прикусе составила  $71,4 \pm 5,65\%$ , в постоянном —  $76,4 \pm 5,72\%$ , что расценивается как средний уровень. Показатель интенсивности кариеса зубов по индексу КПУз достигал у детей 5—7 лет  $0,40 \pm 0,4$  зуба, у 8—10-летних —  $1,77 \pm 0,79$ , у 11—15-летних —  $3,87 \pm 0,67$ , у 16—21-летних —  $6,47 \pm 0,69$  зуба, достоверно увеличиваясь с возрастом ( $P < 0,05$ ). Коэффициент корреляции между показателем КПУз и возрастом  $r = 0,52$ , что указывает на наличие прямой линейной связи.

Показатель кислотоустойчивости эмали (ТЭР) у детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями удавалось определить не во всех случаях, что связано с большим количеством налета на зубах, который затруднял проведение теста. Средний показатель ТЭР у детей разного возраста составил  $5,0 \pm 0,28$  балла, что свидетельствует о низком уровне резистентности эмали к кариесу ( $P > 0,05$ ). У 1/3 пациентов резистентность эмали была очень низкой — 6—7 баллов. Высокого уровня кислотоустойчивости не наблюдалось.

Индекс гигиены по показателю ОНI-S у детей различного возраста оценивался как неудовлетворительный, составляя в среднем  $2,32 \pm 0,09$  балла. Выявлена обратная линейная зависимость между показателем ОНI-S и возрастом пациентов ( $r = -0,68$ ).

Удовлетворительный уровень ухода за полостью рта отмечался у 6 ( $7,5 \pm 2,94\%$ ) человек, неудовлетворительный и плохой — у  $92,5 \pm 2,94\%$  детей.

Оценка состояния пародонта показала наличие воспаления межзубных сосочков и свободной десны у большинства пациентов, среднее значение показателя РМА составило  $1,06 \pm 0,09$ . Причем не было выявлено корреляционной зависимости показателей воспаления десны от возраста, однако они были связаны с показателями гигиены полости рта средней степенью прямой зависимости ( $r = 0,42$ ).

Изучена структура осложнений в полости рта при проведении химиотерапевтического лечения у детей.

На фоне 160 эпизодов введения препаратов полихимиотерапии при лечении гемобластозов стоматиты

Таблица 1

#### Показатели стоматологического статуса у обследованных детей

| Возраст детей, лет | Кол-во детей | КПУз             | ОНI-S           | РМА             |
|--------------------|--------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 5—7                | 8            | $2,6 \pm 1,46^*$ | $2,79 \pm 0,14$ | $1,20 \pm 0,37$ |
| 8—10               | 16           | $1,77 \pm 0,79$  | $2,36 \pm 0,19$ | $1,16 \pm 0,22$ |
| 11—15              | 34           | $3,87 \pm 0,67$  | $2,49 \pm 0,09$ | $1,04 \pm 0,13$ |
| 16—18              | 22           | $6,47 \pm 0,69$  | $1,91 \pm 0,18$ | $0,96 \pm 0,18$ |
| Средние значения   | 80           | $4,02 \pm 0,47$  | $2,32 \pm 0,09$ | $1,06 \pm 0,09$ |

\* — показатель КПУз+КПз.

различной степени тяжести регистрировали в 84 (52,5±3,95%) случаях (табл. 2).

При этом элементы поражения в виде одиночных эрозий на слизистой оболочке зарегистрированы в 11 (13,1±3,68%) случаях. У 45 (53,6±5,44%) обследованных встречались 3—4 элемента, поражающих определенные зоны СОПР. Множественные сливающиеся нарушения целостности слизистой оболочки отмечены у 28 (33,3±5,14%) пациентов.

Анализ результатов обследования показал, что в 76,9±3,8% случаев (123 эпизода химиотерапии) субъективные ощущения, такие как чувство жжения, утолщения слизистой оболочки, изменение вкусовых восприятий, дискомфорт в полости рта, у детей появлялись сразу (35,6±4,32% случаев) или на 3—5-е сутки после введения химиотерапевтических препаратов (64,4±4,32% случаев). Кроме того, на фоне лечения болевые ощущения различной степени были зарегистрированы в 81,8±3,1% случаев (на фоне 130 эпизодов введения препаратов химиотерапии). При этом на незначительную болезненность в полости рта жаловались 34 (26,2±3,85%) пациента, болевые ощущения средней степени и выраженные испытывали 65 (50,0±4,38%) и 31 (23,8±3,73%) пациент соответственно. Отеки и утолщения (рис. 1, а) СОПР наблюдались в 84,4±3,12%, в 23,6±3,65% случаев присоединялось помутнение (рис. 1, б). Гиперемию слизистой оболочки регистрировали у 46,2±3,94% обследованных (рис. 2), налеты сопровождали эрозии в 76 (47,5±3,95%) случаях. На фоне комплексного приме-

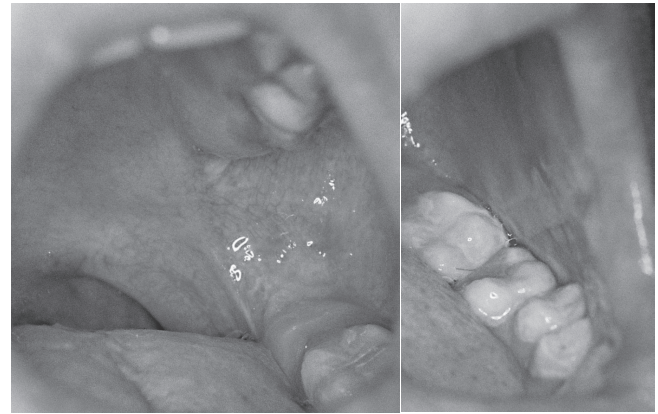


Рис. 2. Гиперемия (а) СОПР, выраженный сосудистый рисунок (б)



Рис. 3. Пигментация налета на зубах (а) и на СОПР (б) при использовании 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата

Таблица 2

**Частота встречаемости (%) различных осложнений в полости рта у детей после полихимиотерапии**

| Осложнение                        | Гемобластозы | Солидные опухоли |
|-----------------------------------|--------------|------------------|
| Жжение                            | 76,9±3,8     | 35,9±4,44        |
| Боль различной степени            | 81,8±3,1     | 20,2±2,68        |
| Одиночные элементы поражения СОПР | 13,1±3,68    | 42,8±7,21        |
| 3—4 элемента поражения СОПР       | 53,6±5,44    | 37,1±7,04        |
| Множественное поражение СОПР      | 33,3±5,14    | 20,0±5,83        |

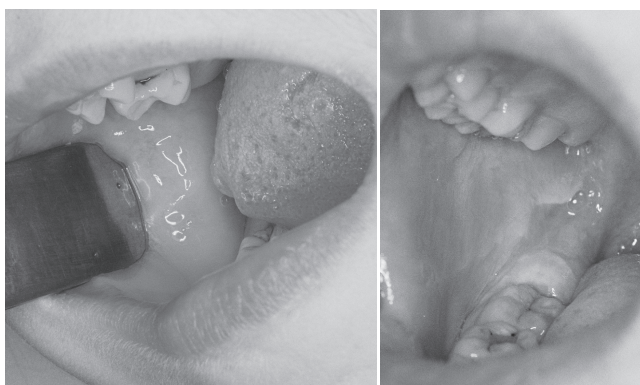


Рис. 1. Отек, утолщение (а) и помутнение (б) СОПР после химиотерапии



Рис. 4. Корочки (а) и участки (б) эпителизации *Herpes labialis* на губах

нения общих и местных препаратов элементы поражения могли пигментироваться (рис. 3). В 7 случаях выявлялись герпетические поражения губ (рис. 4).

На фоне 233 блоков химиотерапевтического лечения у детей с солидными опухолями стоматиты различной степени тяжести регистрировали в 35 (15,02±2,34%) случаях. Одиночные элементы поражения на слизистой оболочке обнаружены в 15 (42,8±7,21%) случаях (рис. 5, а, б). В 13 (37,1±7,04%) случаях встречались 3—4 элемента, поражающие определенные зоны слизистой оболочки полости рта (рис. 5, в, г). Множественные нарушения целостно-



сти слизистой оболочки отмечены у 7 (20,0±5,83%) пациентов (рис. 5, д, е).

При этом на чувство жжения в полости рта дети жаловались в 35,9±4,44% случаев (на фоне 80 блоков лечения). Болевые ощущения различной степени тяжести регистрировали в 47 (20,2±2,68%) случаях, при этом незначительные болевые ощущения испытывал 21 (44,7±7,25%) пациент, болезненность — 19 (40,4±7,15%), выраженную боль — 7 (14,9±5,19%).

Таким образом, химиотерапевтическое воздействие практически во всех случаях оказывало влияние на состояние СОПР у детей. При этом наиболее часто наблюдались изменения цвета, отечность СОПР, а также субъективные болевые ощущения в полости рта. При развитии эрозивно-язвенных пора-

жений дети жаловались на болезненность в полости рта — самостоятельную или во время приема пищи.

Установлено, что 90,0±3,35% детей, получавших химиотерапию, отказывались от чистки зубов при появлении болезненности и первых признаков воспаления СОПР на фоне лечения. При множественных поражениях слизистой оболочки, резкой болезненности в полости рта и ухудшении общего состояния в 100% случаев они отказывались от гигиенических мероприятий. Кроме того, 71,5±5,05% детей и их родителей не владели методами рациональной гигиены полости рта. В ходе исследования были выявлены случаи использования для обработки слизистой оболочки полости рта необоснованных средств, таких как чистый спирт, и средств нетрадиционной медицины, эффективность которых не имеет подтверждения в научных исследованиях. Таким образом, дети, получавшие химиотерапию, имели низкий уровень информированности о правилах гигиены полости рта, они отказывались от чистки зубов во время лечения.

По результатам клинических наблюдений разработана оптимальная схема индивидуального ухода за полостью рта у детей, получавших химиотерапию, которая включала поэтапное, дифференцированное использование средств и методов в зависимости от состояния СОПР.

**Практические рекомендации.** Рациональные гигиенические мероприятия у детей, получающих химиотерапию, предусматривают поэтапное, дифференцированное использование средств и методов гигиены.

Методу полоскания полости рта следует обучить пациентов в первую очередь, поскольку его проведение начинается до начала химиотерапии и продолжается во время всех курсов лечения. Он является наименее трудоемким, что способствует установлению психологического контакта врача-стоматолога и ребенка. На определенных этапах лечения тщательное полоскание полости рта становится основным воздействием. Рекомендуются к использованию средства на основе хлоргексидина биглюконата в течение всего периода химиотерапевтического лечения и в промежутках между курсами.

Обучение детей чистке зубов необходимо проводить до начала курсов химиотерапии. При этом рекомендуется стандартный метод с использованием щетки средней жесткости, с закругленной щетиной, которая не травмирует ткани пародонта и СОПР.

Во время обучения детей методам ухода за полостью рта присутствие родителей обязательно, поскольку требуется их постоянный контроль и помощь в проведении гигиенических мероприятий.

При появлении дискомфорта в полости рта, кровоточивости десен, отека, налетов и нарушений целостности слизистой оболочки необходимо заменить щетку средней жесткости на мягкую.

При отказе от чистки зубов вследствие резкой болезненности в полости рта, множественных эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки или тяжелого общего состояния основным способом обработ-

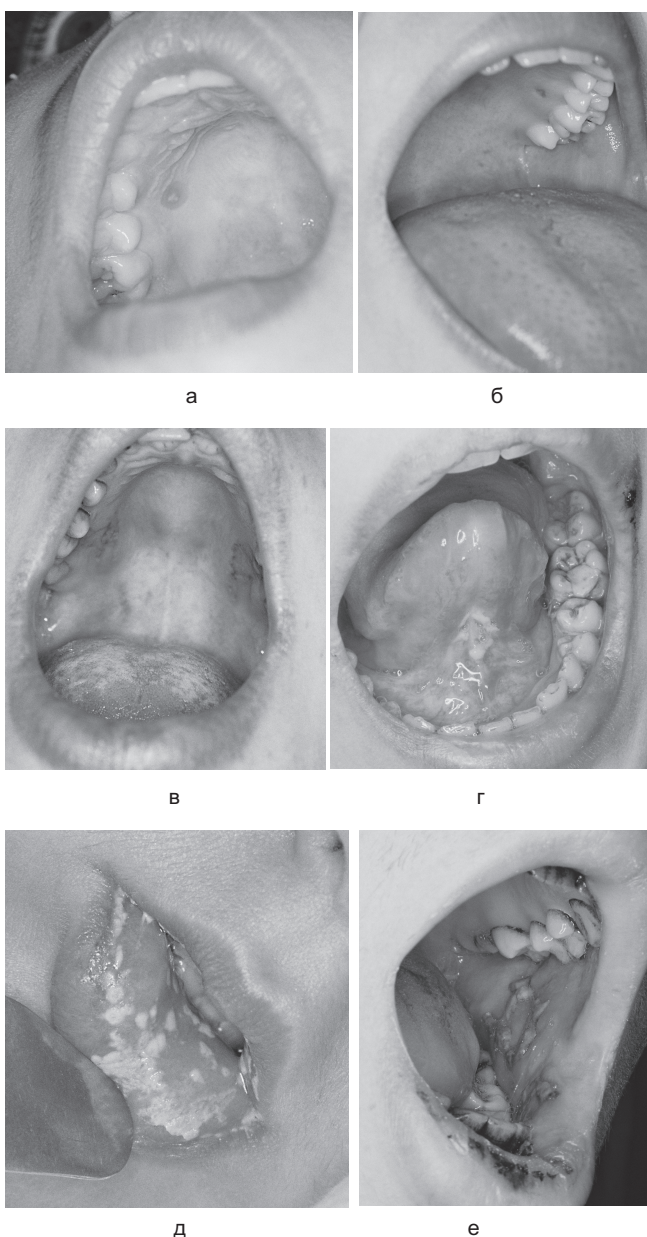


Рис. 5. Нарушения целостности СОПР: а, б — одиночные элементы поражения; в, г — 3–4 элемента поражения; д, е — множественные элементы поражения



ки полости рта являются полоскания раствором на основе хлоргексидина.

При улучшении общего состояния, с началом эпителизации поражений слизистой оболочки и при снижении болезненности необходимо постепенно вернуться сначала к мягкой щетке, а при клиническом улучшении состояния СОПР рекомендуется комплексный гигиенический уход.

Пациентов (60 человек), получавших химиотерапию, в первую очередь обучали методу полоскания полости рта водным раствором на основе хлоргексидина биглюконата. Стандартному методу чистки зубов детей обучали до начала системного лечения основного заболевания в присутствии родителей. При этом использовалась щетка средней жесткости, небольших размеров с закругленной щетиной, которая не травмирует слизистую оболочку. По показаниям при невозможности чистки зубов предусматривались полоскания. После улучшения клинической картины в полости рта постепенно возвращались сначала к мягкой щетке, затем к использованию щетки средней жесткости и неабразивной зубной пасты.

Полоскание раствором, содержащим хлоргексидин, осуществлялось в течение всего периода пребывания в стационаре, продолжалось в домашних условиях (от 4 до 12 нед).

Исходный уровень гигиены полости рта в основной группе по показателю ОНI-S составил  $2,36 \pm 0,08$  балла, что свидетельствует о неудовлетворительном уходе за полостью рта. Большое количество налета отмечалось у пациентов всех возрастных групп. Индекс РМА составлял от 0,11 до 2,8 абсолютных единиц, достигая в среднем  $1,41 \pm 0,13$  балла, что указывает на наличие воспалительного процесса в тканях пародонта и подтверждается значениями индекса GI в среднем  $1,6 \pm 0,12$  балла. У большинства пациентов (79,5±5,21%) отмечалась кровоточивость десен при зондировании и чистке зубов.

Сразу после обучения и контролируемой чистки зубов показатель гигиены (ОНI-S 2) в основной группе улучшился на 1,39 балла.

При появлении в полости рта отеков, легкой болезненности, налетов и единичных эрозий (легкая степень стоматитов) щетку средней жесткости заменяли на мягкую, показатель уровня гигиены при этом составил  $1,32 \pm 0,10$  балла (ОНI-S 4) — ухудшение на 20,0%. При этом мягкая щетка использовалась в 100% случаев, отказов от полосканий раствором, содержащим хлоргексидин, не наблюдалось.

При стоматитах средней степени тяжести, болезненности в полости рта, наличии 3—4 элементов поражения мягкая щетка использовалась в 81,5±5,01% случаев, отказов от полосканий раствором не регистрировали. Средний показатель гигиены полости рта составил  $1,61 \pm 0,10$  балла (ухудшение показателя на 0,51 балла).

В тяжелых случаях на фоне множественных поражений СОПР, резкой болезненности и ухудшении общего состояния в качестве средств гигиены использовали только полоскания раствором. В этих

случаях индекс гигиены ухудшался до  $1,82 \pm 2,2 \pm 0,19$ .

После начала эпителизации поражений средней и тяжелой степени тяжести у детей основной группы появлялась возможность использовать мягкую щетку, при этом индекс гигиены составлял  $1,36 \pm 0,12$  балла.

Показатель РМА снижался на 0,37 (26,2±5,67%), GI — на 0,63 (39,4±6,30%) балла от исходных значений.

После применения полосканий полости рта у детей основной группы уменьшение жжения отмечалось в 43,8±5,93% случаев.

Незначительную болезненность на фоне жжения испытывали 33,3±3,84% детей основной группы (50 случаев из 150). У 18,5±7,61% детей из группы сравнения регистрировали незначительную болезненность в полости рта (5 из 27 детей).

На фоне стоматитов средней степени тяжести на болезненность в полости рта жаловались 48,1±4,07% детей основной группы и 37,0±9,46% — группы сравнения. При этом в основной группе применение мягкой зубной щетки было возможно в 81,5±5,01% случаев, в группе сравнения отказ от чистки зубов регистрировали в 52,5±6,45% случаев.

Выраженная болезненность, которая потребовала отмены чистки зубов, наблюдалась в 18,6±3,17% случаев в основной группе и 44,5±9,74% — в группе сравнения ( $P < 0,05$ ). При этом отказов от полосканий полости рта раствором, содержащим хлоргексидин, не регистрировали. Длительность болевых ощущений у пациентов основной группы сохранялась в течение 1—7 сут (в большинстве случаев 2—4 сут). При отсутствии регулярного стоматологического контроля — 3—21 сут, в среднем до 12 сут (4 случая — до 21 сут).

Одиночные элементы поражения встречались в 34,0±4,74% случаев в основной группе и в 15,8±8,59% случаях в группе сравнения (табл. 3). Сроки эпителизации составили 3—5 сут. Отдельные эрозии (3—4 элемента), поражающие определенные зоны СОПР, у детей основной группы встречались в 49,0±4,99% случаев, в группе сравнения — в 36,8±11,4% ( $P < 0,05$ ).

При этом в основной группе отмены химиотерапевтического лечения не было, сроки эпителизации составили 6—9 сут. В группе сравнения из 7 случаев осложнений данной степени тяжести в 2 (28,6%) задерживалось введение химиотерапевтических препаратов до нормализации СОПР, сроки эпителизации составили 9—14 сут.

Множественные поражения слизистой оболочки, которые характеризовались нарушением целостности эпителия, вызывали резкую болезненность в полости рта, невозможность открывания рта, приема пищи, ухудшение общего состояния, в основной группе наблюдались в 17 (17,0±3,76%) случаях. Такой статус сохранялся 10—20 сут.

В группе сравнения в 9 (47,4±11,76%) случаях регистрировали тяжелые множественные поражения СОПР. При этом в 7 из 9 случаев отменяли введение

## Структура поражений СОПР у детей на фоне полихимиотерапии

| Элемент поражения на СОПР | Основная группа (n=100) |           | Группа сравнения (n=19) |            | t    |
|---------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|------------|------|
|                           | абс.                    | P±p, %    | абс.                    | P±p, %     |      |
| Одиночные элементы        | 34                      | 34,0±4,74 | 3                       | 15,8±8,59  | 9    |
| 3—4 элемента              | 49                      | 49,0±4,99 | 7                       | 36,8±11,4  | 4,58 |
| Множественные элементы    | 17                      | 17,0±3,76 | 9                       | 47,4±11,76 | 11,2 |

химиотерапевтических препаратов — 77,8±14,7%.  
Сроки эпителизации при этом составили 20—27 сут.

## Выводы

1. При комплексном и поэтапном выполнении предложенных рекомендаций стоматиты у детей основной группы протекали в более легкой форме, достоверно чаще встречались поражения слизистой оболочки полости рта в виде одиночных элементов. Множественные поражения слизистой оболочки полости рта встречались достоверно реже — в 2,9 раза.

2. Введение химиотерапевтических препаратов у детей основной группы откладывалось в 2,6 раза реже, чем у обследованных из группы сравнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Любимова Л. С., Аюбян О. Г., Банченко Г. В., Савченко В. Г. // *Стоматология*.— 2000.— № 3.— С. 18—22.
2. Попруженко Т. В. Клиника, диагностика и лечение стоматитов у детей, больных острым лимфобластным лейкозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 1993.
3. Ayers K. M., Colquhoun A. N. // *N. Z. Dent. J.*— 2000.— Vol. 96, № 424.— P. 60—65.
4. Carl W. // *Curr. Opin. Oncol.*— 1995.— Vol. 7, № 4.— P. 320—324.
5. Cousin G. C. // *Dent. Update.*— 1997.— Vol. 24, № 2.— P. 67—70.
6. Lutskaya I. K., Andreyeva V. A. // *Int. J. Rad. Med.*— 2001.— Vol. 3, № 1—2.— P. 77—78.
7. *Oral Complications of Cancer Therapies: Diagnosis, Prevention and Treatment. National Institutes of Health Consensus*

*Development Conference Statement.*— 1989.— Vol. 7, № 7.— P. 1—11.

8. Redding S. W., Haveman C. W. // *Compendium.*— 1999.— Vol. 20, № 4.— P. 389—394.

Поступила 05.03.14.

### MANIFESTATIONS OF COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY OF ORAL CAVITY HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

I. K. Lutskaya, V. A. Andreyeva, O. G. Zinovenko

*The chemotherapy use in children causes damage of the oral mucous membranes varying severity. The treatment is accompanied by deterioration of the dental status indicators, i.e.: oral hygiene, periodontal tissues, and enamel acid resistance state are observed. We have studied the complications in the oral cavity of 80 children receiving chemotherapy. Recommendations on rational hygiene of the oral cavity care have been developed. The recommendations implementation resulted in a milder form of stomatitis in children, oral mucous membranes defects were found as a single element more often. Multiple lesions of the oral mucous membranes occurred reliably less often — 2.9 times rarer — in the main group. Chemotherapy administration was postponed 2.6 times rarer in the main group than in the comparison group.*

**Key words:** chemotherapy, stomatitis, oral mucous membrane, individual oral hygiene, chlorhexidine.

#### Адрес для корреспонденции:

Луцкая Ирина Константиновна.  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования.  
220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3;  
сл. тел. (8-017) 334-72-86.



В. Б. ФИК

## ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ НА ФОНЕ КРАТКОВРЕМЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого

**Цель исследования.** Изучить микрофлору ротовой полости белых крыс при кратковременном действии на организм опиоидного анальгетика в эксперименте.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 24 половозрелых крысах-самцах линии Wistar. Средняя масса тела составила 160 г, возраст — от 3,5 до 7,5 мес. На протяжении 28 сут животные ежедневно получали опиоидный анальгетик в дозе от 0,212 до 0,225 мг/кг.

В начале эксперимента и на фоне введения препарата в динамике на 14-е и 28-е сутки проводили микробиологическое исследование ротовой полости, которое включало микроскопическое исследование мазков и бактериологические посева, с целью оценки видового и количественного состава микрофлоры [11]. Посев с поверхности резцов, а также слизистой оболочки ротовой полости проводили на питательные среды.

**Результаты.** В начале эксперимента при микроскопическом исследовании мазков обнаружена в основном сапрофитная микрофлора. На 14-е сутки эксперимента в незначительной мере определялись одиночные грамотрицательные палочки и кокковая микрофлора. В конце эксперимента в мазках преобладала грамотрицательная микрофлора в виде скопленений-бляшек. По результатам бактериологического исследования, до начала эксперимента в ротовой полости подопытных животных выявлялась кокковая флора и *E. coli*. На 28-е сутки обнаружено усиление дисбиотических изменений — двукратное увеличение количества условно-патогенной микрофлоры.

**Заключение.** Введение опиоидного анальгетика животным вызывает изменение видового и количественного состава микрофлоры ротовой полости, а именно увеличение количества условно-патогенных видов. Выделенная микрофлора выявлялась на фоне развития патологических изменений в ротовой полости, что указывает на этиологическую роль бактерий при воспалительных процессах, которые развиваются под влиянием опиоидов.

**Ключевые слова:** ротовая полость, микрофлора, опиоид.

По данным ВОЗ, в мире насчитывается свыше 210 млн лиц, употребляющих наркотики, при этом средний возраст первого «знакомства» с наркотическими веществами составляет от 12 до 17 лет. В последние годы лица, употребляющие наркотики, становятся основной причиной роста заболеваемости СПИДом. У 80% пациентов, употребляющих наркотики, в частности опиоиды, развиваются инфекционные заболевания, которые являются основной причиной госпитализации и смертности, особенно лиц с диссоциальным типом поведения [8].

Ротовая полость представляет собой своеобразную экосистему. Сюда относятся мягкие ткани, а именно слизистая оболочка, твердые ткани — зубы и костная ткань, а также — слюна, десневая жидкость и микрофлора, тесно связанная с вышеуказанными структурами. Микрофлора ротовой полости — это как бы первичная мишень для разных факторов, влияющих на симбионты и условно-патогенные микроорганизмы, которые в значительной мере обеспечивают резистентность к действию патогенов [6, 7]. Эта экосистема уязвима к действию различных факторов окружающей среды и внутренней среды организма, часто ее изменения являются первыми проявлениями общих патологических процессов, например, парадонтопатии [2, 3]. Ими страдает 50% населения, причем в 10 раз чаще они встречаются среди лиц, употребляющих наркотики опиоидного ряда [1, 9]. Одновременно клинические наблюдения указывают на тяжесть протекания патологических процессов у лиц, зависящих от опиоидов или других наркотиков [1, 8].

Приведенные факты показывают, что заболевания ротовой полости у наркозависимых лиц представляют собой серьезную проблему для врачей-практиков и подчеркивают необходимость проведения специальных научных исследований, включая экспериментальные модели [1, 5]. По данным исследователей, морфийная интоксикация способствует развитию патологических изменений в тканях пародонта и осложняет течение экспериментального пародонтоза у белых крыс. Концепция, которая была обоснована в конце XX века, указывает на то, что основная роль в развитии патологических процессов в ротовой полости принадлежит микроорганизмам [4].

Цель исследования — изучение микрофлоры ротовой полости белых крыс при кратковременном действии на организм опиоидного анальгетика в эксперименте.

### Материал и методы

Исследование проведено на 24 половозрелых крысах-самцах линии Wistar, средняя масса тела составила 160 г, возраст — от 3,5 до 7,5 мес. Перед началом исследования провели визуальную оценку состояния слизистой оболочки всех отделов ротовой полости, которая показала, что она имела бледно-розовый цвет, была умеренно влажной, без патологических изменений. Животные в эксперименте в течение 28 сут получали опиоидный анальгетик, например, препарат «Налбуфин» (производное морфина), ежедневно, 1 раз в сутки, в одно и то же время с постепенным повышением терапевтической дозы (от 0,212 до 0,225 мг/кг) в зависимости от веса животных [10].

В начале эксперимента и на фоне введения препарата на 14-е и 28-е сутки проводили микробиологическое исследование микрофлоры ротовой полости, которое включало микроскопическое исследование мазков и бактериологические посева с целью оценки



видового и количественного состава микрофлоры [11]. Забор материала осуществляли с помощью стерильной калибровочной бактериологической петли (0,02 мл) с поверхности резцов (зубная бляшка), на границе с деснами, а также со слизистой оболочки преддверия рта и со слизистой оболочки собственно ротовой полости. Посев проводили в пробирки с сахарным бульоном, а также на мясо-пептидный агар, желточно-солевой агар, среду Эндо и среду Сабуро. Количественные показатели определялись в колониеобразующих единицах на 0,02 мл (КОЕ/0,02 мл). Выделенные культуры идентифицировали согласно комплексу морфотинкториальных, культуральных и биохимических особенностей. Параллельно готовили препараты-мазки для микроскопического исследования по методу Грамма. В мазках подсчитывали количество клеточных элементов со слизистой оболочки и морфологические типы микрофлоры.

### Результаты и обсуждение

В начале эксперимента при микроскопическом исследовании мазков, взятых с поверхности зубов (зубной налет) подопытных животных, обнаружены в основном грамположительные микроорганизмы, которые морфологически идентифицировались как *Leptothrix*, грамположительная кокковая микрофлора, а также одиночные клетки или скопления 3—4 в поле зрения. В мазках со слизистой оболочки выявлялись одиночные эпителиальные клетки с адсорбированны-

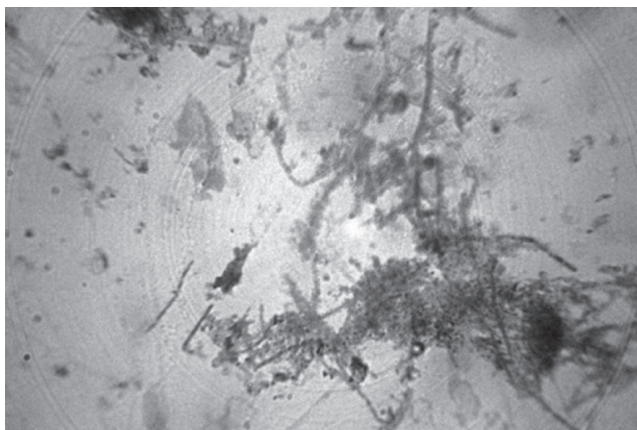
ми грамположительными кокками и одиночные лейкоциты (рис. 1, а).

На 14-е сутки эксперимента микроскопическая картина изменилась незначительно, но в мазках наряду с грамположительной микрофлорой определялись одиночные грамотрицательные палочки, а кокковая микрофлора была представлена скоплениями до 7—10 в поле зрения. В мазках со слизистой оболочки выявлялись эпителиальные клетки с адсорбированными бактериями до 5 в поле зрения, а также лейкоциты.

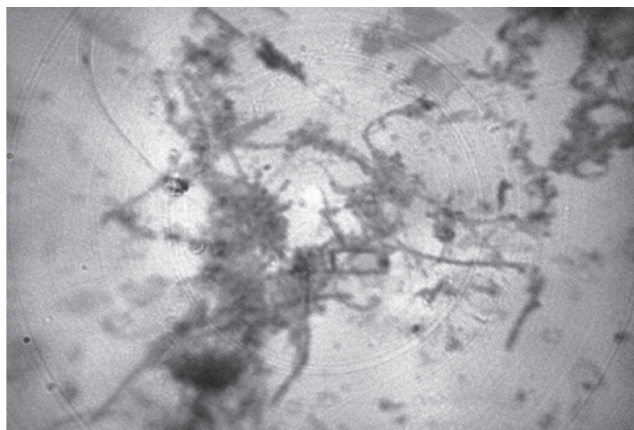
В конце эксперимента, на 28-е сутки, в мазках преобладала грамотрицательная микрофлора в виде скоплений-бляшек (рис. 1, б).

Количество нитевидных бактерий, которые по морфологическим свойствам можно отнести к роду *Leptothrix*, значительно уменьшилось — до 0—2 клеток в поле зрения. В мазках со слизистой оболочки четко определялись эпителиальные клетки и лейкоциты в поле зрения. Такая микроскопическая картина указывает на развитие дисбиоза, что обуславливает воспалительные изменения пародонта и слизистой оболочки ротовой полости в целом.

По результатам бактериологического исследования, в начале эксперимента в ротовой полости подопытных животных определялась кокковая флора: негемолитические стрептококки ( $12 \pm 2,2$  КОЕ/0,02 мл),  $\alpha$ -гемолитические стрептококки ( $23 \pm 2,2$  КОЕ/0,02 мл) и небольшое количество коагулазоотрицательных стафилококков и лактозоположительных энтеробактерий (*E. coli*) (таблица).



а



б

Рис. 1. Микроскопическое исследование зубной бляшки белой крысы: а — начало эксперимента: одиночные клетки и отдельные скопления стафилококков; адсорбция стафилококков на *Leptothrix*; б — 28-е сутки эксперимента: в поле зрения стафилококки в виде скоплений-бляшек, нитевидные бактерии *Leptothrix*

### Видовой и количественный состав (КОЕ/0,02 мл) микрофлоры ротовой полости у крыс

| Видовой состав   | До введения препарата | 14-е сутки        | 28-е сутки        |
|--|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Негемолитические стрептококки                          | $12 \pm 2,2$          | $15 \pm 5,2$      | $15 \pm 1,5$      |
| $\alpha$ -гемолитические стрептококки                  | $23 \pm 2,2$          | $70 \pm 3,6$      | $75 \pm 4,3$      |
| Коагулазоотрицательные стафилококки                    | Одиночные колонии     | $20 \pm 3,5$      | $35 \pm 1,5$      |
| Лактозоположительные энтеробактерии ( <i>E. coli</i> ) | Одиночные колонии     | $4 \pm 0,5$       | $10 \pm 1,5$      |
| Гемолитические стафилококки                            | Не определялись       | Не определялись   | $15 \pm 2,7$      |
| <i>E. coli</i> с гемолитическими особенностями         | Не определялись       | Не определялись   | $10 \pm 1,5$      |
| Грибковая микрофлора                                   | Не определялись       | Одиночные колонии | Одиночные колонии |

На 14-е сутки введения опиоидного анальгетика количество  $\alpha$ -гемолитических стрептококков возросло более чем в 2 раза — до  $70 \pm 3,6$  КОЕ/0,02 мл. Также обнаружены лактозоположительные энтеробактерии (*E. coli*) в количестве  $4 \pm 0,5$  КОЕ/0,02 мл (рис. 2) и отдельные колонии грибов.

На 28-е сутки обнаружены изменения состояния тканей пародонта и слизистой оболочки ротовой полости, которые проявлялись общей гиперемией и наличием отдельных участков эрозий. При микробиологическом исследовании обнаружено усиление дисбиотических изменений, а именно двукратное нарастание количества коагулазоотрицательных стафилококков и появление бактерий, которые можно отнести к условно-патогенным. Бактериологическое исследование показало, что при посевах на кровяном агаре в большом количестве определяются колонии с признаками  $\alpha$ -гемолита (рис. 3). При бактериоскопическом исследовании обнаружены стрептококки, а также колонии гемолитических стафилококков (рис. 4) и грамотрицательных палочек.

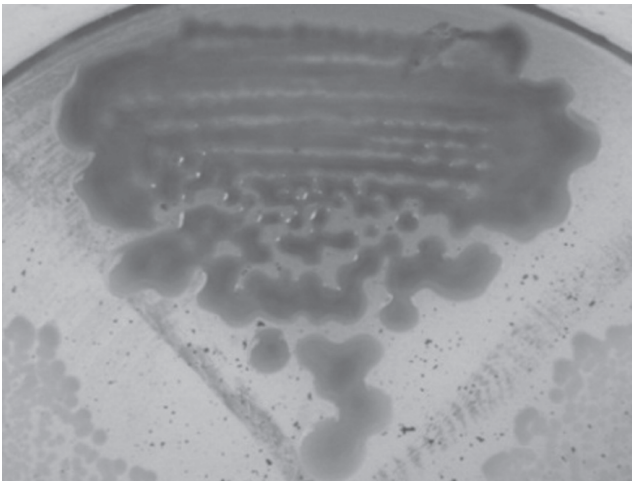


Рис. 2. Увеличение количества колоний лактозоположительных *E. coli* на 28-сутки эксперимента (среда Эндо)

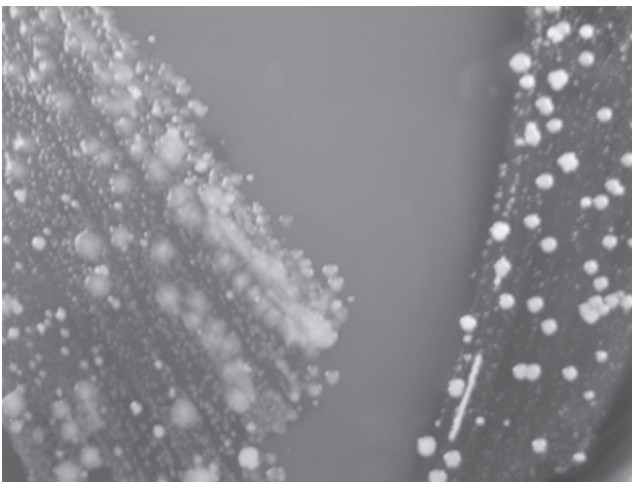


Рис. 3. Увеличение количества  $\alpha$ -гемолитических и негемолитических колоний на 28-е сутки



Рис. 4. Колонии гемолитических стафилококков на кровяном агаре (28-е сутки)

Таким образом, выявлены изменения видового и количественного состава микрофлоры ротовой полости у белых крыс при введении им опиоидного анальгетика. Установлено увеличение количества условно-патогенных видов, а именно  $\alpha$ -гемолитических стрептококков. Результаты проведенного исследования показали, что некоторые виды бактерий (гемолитические стафилококки и гемолитические кишечные палочки) не определялись перед началом опыта, однако эта микрофлора появлялась на фоне патологических изменений в ротовой полости, что указывает на этиологическую роль бактерий при воспалительных процессах, которые развиваются под влиянием опиоидной интоксикации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долова А. И. Применение антиоксиданта мексидола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов, страдающих наркотической зависимостью от опиатов (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2005.
2. Мюллер Х.-П. Пародонтология.— Львов, 2004.
3. Пашаев А. Ч. // Пародонтология.— 2008.— № 4.— С. 69—72.
4. Редилова Т. Л., Иванова Л. А., Мартюшева О. В. // Стоматология.— 2009.— № 6.— С. 12—18.
5. Рубан М. М. Клініко-морфологічне обґрунтування нових методів хірургічного лікування післяін'єкційних гнійних ускладнень опійної наркоманії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Київ, 2007.
6. Царев В. Н. // Стоматология.— 2006.— № 2.— С. 44—49.
7. Чуйкина О. В. Условно-патогенные микроорганизмы в микробиоценозе полости рта при дисбактериозе кишечника, их персистентные свойства: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Волгоград, 2002.
8. Фурса А. А. Особенности диагностики и лечения острых гнойных заболеваний мягких тканей у больных с диссоциальным типом поведения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2011.
9. Marsh P. D., Devine D. A. // J. Clin. Periodontol.— 2011.— Vol. 38 (Suppl. 11).— P. 28—35.
10. Патент № 71438 Україна, МПК 2006. 01. Спосіб моделювання поведінкових реакцій в експериментальних тварин при хронічному впливі опію / Пальтов Є. В., Фік В. Б., Вільхова І. В., Онисько Р. М., Фітькало О. С., Кривко Ю. Я.; Заявник і

патенто власник Львівський нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького.— Номер заявки и 2012 00427; заявл. 16.01.2012; опубл. 10.07.2012, Бюл. № 13.

11. Патент № 79565 Україна, МПК 2006.01. Спосіб контролю за розвитком гнійно-запальних процесів ротової порожнини на фоні впливу опіоїдного анальгетика в умовах моделювання / Фік В. Б., Федечко Й. М., Кривко Ю. Я., Пальтов Є. В., Онисько Р. М., Фітькало О. С.; Заявник і патенто власник Львівський нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького.— Номер заявки и 2012 12479; заявл. 01.11.2012; опубл. 25.04.2013; Бюл. № 8.

Поступила 16.06.14.

#### ORAL MICROFLORA WITH UNDERLYING EXPERIMENTAL OPIOID ANALGESIC SHORT-TIME ADMINISTRATION

V. B. Fik

**Objective.** Identification of white rat's oral microflora after a short-time experimental exposure to an opioid analgesic was the purpose of study.

**Materials and methods.** Twenty four mature male Wistar rats were used in the study. The average body mass was 160 g, age — 3.5 to 7.5 months. The animals had been administered an opioid analgesic for 28 days the dose being 0.212 to 0.225 mg/kg. The oral cavity was studied microbiologically initially and in the dynamics on Day 14 and Day 28 after the drug administration — smears and bacteriologic inoculations were studied microscopically for the

microflora species and quantitative compositions estimation. The incisor teeth surface and the oral mucosa smears were inoculated on nutritional media.

**Results.** The saprophyte microflora was determined microscopically to prevail in the beginning of the experiment. Isolated Gram-negative bacteria and cocci were identified on Day 14 of the experiment. Gram-negative microflora prevailed in form of conglomerates by the end of the experiment. The bacteriological study outcomes evidenced about the cocci and *E. coli* prevalence in the experimental animals' oral cavities before the experiment beginning. The microflora was found to increase the dysbiotic changes by Day 28 — the number of opportunistic microflora doubled.

**Conclusion.** Animals administration of opioid analgesics leads to the oral microflora species and quantitative compositions changing shown in the opportunistic bacteria number increase. The microflora was isolated against pathological changes in the oral cavity pointing at the bacteria etiological role under inflammatory processes developed under the opioid impact.

**Key words:** oral cavity, microflora, opioid.

#### Адрес для корреспонденции:

Фик Владимир Богуславович.  
Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого.  
Украина, г. Львов, ул. Пекарская, 69; сл. тел.: (8-032) 260-30-66.

### ФИТОТЕРАПИЯ В НАУЧНОЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

**Алефиров А. Н.** Фитотерапия в онкогинекологии / А. Н. Алефиров.— Ростов н/Д: Феникс, 2014.— 110 с. (Шифр 594679).

**Булаев В. М.** Безопасность и эффективность лекарственных растений: Учеб. пособие.— 2-е изд.— М.: Практ. медицина, 2013.— 272 с. (Шифр 591607).

**Ветров И. И.** Основы аюрведической фитотерапии. 144 растения Золотого ряда / И. И. Ветров, Ю. В. Сорокина.— СПб.: Аюрвед. центр Дханвантари, 2012.— 848 с. (Шифр 589919).

**Вошула В. И.** Фитотерапия в лечении и профилактике заболеваний органов мочевой системы / В. И. Вошула, А. Д. Гапоненко // Мед. новости.— 2013.— № 8.— С. 43—45.— Библиогр.: 24 назв.

**Дергачева Ж. М.** Лекарственные растения, используемые в лечении сахарного диабета / Ж. М. Дергачева, Н. С. Гурина // Рецепт.— 2012.— № 3.— С. 84—99.— Библиогр.: 13 назв.

**Дудчик Н. В.** Антимикробные свойства биологически активных веществ растений и методы их оценки / Н. В. Дудчик, В. В. Шевляков.— Минск: РИВШ, 2014.— 166 с. (Шифр 595139).

**Жерносек В. Ф.** Затяжной острый кашель у детей: эволюция взгляда на роль фитотерапии / В. Ф. Жерносек // Педиатрия. Восточная Европа.— 2013.— № 4.— С. 79—86.— Библиогр.: 11 назв.

**Жерносек В. Ф.** Роль фитотерапии в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей / В. Ф. Жерносек // Мед. новости.— 2014.— № 5.— С. 4—8.— Библиогр.: 7 назв.

**Жураева А. А.** Место фитопрепаратов в ассортименте лекарственных средств, применяемых в стоматологии Республики Беларусь / А. А. Жураева, Д. Т. Саипова, В. Н. Абдуллабекова // Вестн. фармации.— 2012.— № 4.— С. 14—19.

**Зайцева С. В.** Бронхиты у детей — возможности фитотерапии / С. В. Зайцева, О. В. Зайцева // Рус. мед. журн.— 2013.— № 2.— С. 96—102.— Библиогр.: 20 назв.

**Захаров Ю. А.** Лечение рака: антираковая диета, генодиагностика и терапия, стволовые клетки, фитотерапия / Ю. А. Захаров.— Ростов н/Д: Феникс, 2013.— 304 с. (Шифр 590811).





Ф. Р. ТАГИЕВА

## ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный  
медицинский университет

*Представлены современные данные о гемостатических средствах местного действия, применяемых стоматологами в амбулаториях и поликлиниках. Дана оценка их классификации и основных характеристик базового действия. Отмечены клинические особенности применения. Освещены современные взгляды на эффективность, безопасность, доступность. Рассмотрен приоритет комбинированных средств.*

**Ключевые слова:** стоматология, амбулаторно-поликлиническая помощь, местные гемостатические средства, классификация.

Проблема достижения локального гемостаза в стоматологии является весьма актуальной, поскольку применение классических профилактических и лечебных приемов, а также внедрение новых технологий, получившее особенно быстрое развитие в последнее десятилетие, требуют безупречного гемостатического сопровождения.

Для унификации любого вида медицинской деятельности, разработки стандартов лечения, инструкций, методических рекомендаций важно наличие классификаций методов, приемов и лекарственных средств. Наиболее широко применяется классификация кровоостанавливающих лекарственных средств по способу (месту) их применения: общие (системные) и местного действия. Последние, в свою очередь, в зависимости от характера влияния на процесс свертывания крови разделяют на специфические (прямые) и неспецифические (непрямые). К специфическим кровоостанавливающим средствам местного действия относят вещества, являющиеся компонентами свертывающей системы крови и оказывающие прямое влияние на процесс тромбообразования. Неспецифические кровоостанавливающие средства местного действия способствуют тромбообразованию за счет создания механических матриц, облегчающих формирование тромбов. Данная классификация довольно относительна, так как имеются лекарственные средства местного действия, обладающие свойствами специфических и неспецифических кровоостанавливающих препаратов. В состав гемостатических средств могут входить ингредиенты, наделяющие лекарственную форму дополнительными, чаще всего антисептическими, свойствами. Так появилась третья группа средств — «комбинированные».

Большинство авторов отмечали весьма условный характер данной классификации гемостатических

средств, поскольку сама система гемостаза настолько сложна и так богата внутривидовыми связями, что разделение ее на элементы в некоторой мере является условным. Вероятно, поэтому в монографических изданиях, посвященных проблемам гемостаза, препараты, применяющиеся местно, приводятся просто в перечне. Так, в одном из глубоких обобщающих изданий — монографии Ж. Фермилен и М. Ферстате «Гемостаз» сведения о гемостатических средствах местного действия занимают только часть страницы книжного текста и приводятся в общем перечне [43].

По мере уточнения отдельных механизмов гемостаза и появления новых гемостатических средств их классификация детализировалась. В 1997 г. Ю. Ф. Крылов и соавт. предложили ее расширенный вариант [15], который до настоящего времени практически не претерпел существенных изменений [7, 12, 21, 35]. На наш взгляд, современная классификация, представленная в работе Г. Г. Белозерской и А. Н. Киреева, дает более целостное представление об арсенале гемостатических средств местного действия [5]. Они разделены на 6 групп:

1-я — средства, обладающие сосудосуживающим и проагрегационным действием — эпинефрин (адреналин) и другие сосудосуживающие средства, действующие на сосудистое звено гемостаза и потенцирующие констрикторные эффекты сосудистой стенки;

2-я — средства, вызывающие переход белков крови и тканей в твердое состояние и снижающие сосудистую проницаемость вследствие денатурации белков;

3-я — средства, стимулирующие агрегацию и адгезию форменных элементов крови и ускорение отдельных этапов фибринообразования, — коллаген, желатин, производные оксигеллюлозы, альгинаты, пектины, средства, стимулирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов;

4-я — тромбопластин и плазменные факторы свертывания, активирующие коагуляционную систему крови;

5-я — ингибиторы фибринолиза — тканевые и синтетические ( $\epsilon$ -аминокапроновая кислота, парааминобензойная кислота и др.);

6-я — комбинированные средства.

Средств, относящихся к 1-й группе, сравнительно мало. В нее входит адреналин (эпинефрин), действие которого основано главным образом на сосудосуживающем эффекте. Адреналин находит широкое применение во всем мире в амбулаторно-поликлинической стоматологической практике, особенно при удалении зубов. Его введение вместе с анестетиком не только продлевает время анальгезирующего действия, но позволяет добиться кратковременного гемостатического эффекта и, тем самым, уменьшить интраоперационную кровопотерю. К средствам данной группы также относят адроксон, серотонин, метазон,

вазопрессин, десмопрессин (производное вазопрессина), терлипрессин, питуитрин (окситоцин с вазопрессином), адрианол, изофрин. Недостатком всех приведенных лекарственных средств является кратковременность действия, ограниченность областей применения (некоторые стоматологические операции, включая удаление зуба) и невысокая специфическая активность [44]. У некоторых пациентов после удаления зуба под влиянием адреналина наступает вторичное кровотечение [39]. Некоторые авторы к этой группе средств относят обладающий гемостатическим эффектом антисептик — 3% раствор перекиси водорода, который используется путем прикладывания смоченных стерильных тампонов или орошения [30, 33].

Основу средств 2-й группы составляют препараты, содержащие неорганические соединения металлов — алюминия, висмута, железа, меди, свинца, серебра, цинка. Они вызывают снижение сосудистой проницаемости и денатурацию белков. Из этой группы хорошо себя зарекомендовало гемостатическое средство местного действия «Феракрил», которое было создано в 1982 г. в Иркутском институте органической химии СО АН СССР [1, 42]. В нем сочетаются кровоостанавливающее действие, антибактериальный и анестезирующий эффекты [5, 46]. Феракрил нетоксичен, гемостатический эффект достигается быстро. Имеются публикации о его применении в стоматологической практике. На основе феракрила создан гемостатический клей гемо-компакт [31], разработаны гемостатический пластырь и салфетка активтекс ФГем [22]. Противопоказанием к применению феракрила является его совместное использование с  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой, а также ацидоз крови.

В результате дальнейших исследований в этом направлении в Иркутском институте химии СО РАН был создан гемостатик «Аргакрил» (неполная серебряная соль полиакриловой кислоты). Однако применение этого средства было затруднено ввиду высокой стоимости серебра и неустойчивости аргакрила на свету. Это заставило авторов заменить серебро на цинк, что позволило создать новый гемостатик «Циакрил» (ОАО «Усольский химико-фармацевтический завод», Россия) [2]. Одновременно в институте проводились исследования гемостатического эффекта двойной цинковой и литиевой соли полиакриловой кислоты (цилиакрил) [41].

Заслуживают внимания результаты применения в стоматологической практике (кровотечения после экстирпации пульпы, снятия зубных отложений, вмешательства на слизистой оболочке) гемостатического антибактериального средства «Каталюгем» («Норд-Ост», Россия), содержащего алюминия хлорид гексагидрат и алкилдиметилбензиламмония хлорид [33, 40].

На зарубежном фармацевтическом рынке имеется ряд минеральных средств, широко применяемых в стоматологии для остановки кровотечений: «Расестиптин» («Септодонт», Франция), содержащий алюминия хлорид и оксихинолина сульфат; «Имодент», в состав которого входит алюминия хлорид; «Растригент», включающий раствор алюминия сульфата [56].

Арсенал средств данной группы в последние годы значительно расширился. В практическом руководстве для стоматологов «Современные пломбирочные материалы и лекарственные препараты в терапевтической стоматологии» [36] приведены местные кровоостанавливающие средства, содержащие соли алюминия: «Алюмогель»/«Алюмогель форте» («Владмива», Россия) — гемостатический гель, содержащий хлористый алюминий и центомониума бромид, может временно изменять цвет ткани десны; «Al-Su» («Ultradent Products Inc.», США) — гемостатик на основе солей алюминия и меди; жидкость для остановки капиллярного кровотечения («Омега-дент», Россия), содержащая алюминия хлорид, оксиолеина сульфат и лидокаин; «Капрамин» («Владмива», Россия) — гемостатическая жидкость синего цвета на основе хлористого алюминия, в состав которой входят центомониума бромид и лидокаин; «Kapilor» («Dentstal») — жидкость для остановки капиллярного кровотечения, содержащая алюминия хлорид, оксикиномина сульфат, лидокаин; «Эндожи» («Владмива», Россия) — жидкость № 4 для остановки внутриканального кровотечения, содержащая хлористый алюминий [36].

Гемостатические средства на основе неорганических солей металлов иногда называют ретракционными в силу того, что они применяются в комплексе с ретракционными нитями. Ряд таких препаратов производят в США: «Hemodent» и «Rastrident» (растворы хлорида и сульфата алюминия), «Astringedent» и «Statis» (железа сульфат), «ViscoStat» («ViscostatPlus») (на основе железа сульфата). Однако эти препараты довольно дороги и не нашли широкого применения [54, 58].

Местным гемостатическим средством, содержащим ионы железа в качестве кровоостанавливающего агента, является «Капрофер» (амифер). Он представляет собой карбонильный комплекс трехвалентного железа с  $\epsilon$ -аминокапроновой кислотой на физиологическом растворе натрия хлорида. Средство разработано Э. А. Гулуныном и К. В. Лалаевым. Капрофер ускоряет регенерацию и эпителизацию раневой поверхности, оказывает противоотечное и противовоспалительное действие. Отмечается эффективность его применения в стоматологической практике (лечение альвеолита, перикоронарита, прободения дна гайморовой пазухи, при заболеваниях периодонта и слизистой оболочки полости рта) [16, 19, 20]. В настоящее время капрофер практически не поступает в республику из-за недостаточных объемов его производства.

В Беларуси коллективом исследователей под руководством профессора В. Н. Гапановича (РНЦП гематологии и трансфузиологии) создано первое отечественное композиционное гемостатическое средство местного действия на основе неорганических солей алюминия и железа — «Алюфер». Оно хорошо зарекомендовало себя при лечении пациентов с гастроуденальными кровотечениями, терапевтических вмешательствах на твердых и мягких тканях в челюстно-лицевой области, в хирургии носа и глотки [9, 38, 45].

Третью, достаточно большую группу средств местного гемостаза иногда называют белковыми кровоостанавливающими препаратами, поскольку в них содержится коллаген или желатин (продукт гидролиза коллагена). Коллаген — один из основных структурных белков организма, его волокна вызывают активную адгезию и агрегацию тромбоцитов и тем самым способствуют закрытию любого дефекта [62]. Лекарственными формами могут быть растворы, порошок, пленки, нетканые материалы (войлок), марля, коллаген-фибриновые пасты, губки [23].

Первое известное гемостатическое средство этой группы — «Авитен» («Alcon Laboratories», США) было получено в разных формах: микрокристаллический волокнистый порошок, нетканый материал (Superstat), коллагеновая губка колластат (Collastat) [25]. Авитен используется для профилактики и лечения кровотечений, возникающих при экстракции зубов. Альтернативой коллагеновому порошку стали сохраняющие высокую гемостатическую активность лиофилизированные коллагеновые губки и изделия из коллагенового войлока. Известны созданные в Германии коллагеновый войлок «Колластипт» и губка «Лиостипт», в Польше — гемостатические губки «Hemostatic-Felt» и «Superstat», во Франции — «Гемофибрин» («Septodont»), полностью растворимая гемостатическая губка, содержащая фибрин крови крупного рогатого скота, и гемоколлаген («Septodont») — гемостатические стоматологические кубики, содержащие природный коллаген [53, 57]. Французские средства рекомендуются для гемостаза после удаления зубов [19, 20]. Гемостатик «Тромбокол» состоит из коллагеновой пластины, в которую импрегнированы тромбоциты. Тромбокол нашел применение для остановки кровотечений в стоматологии. Одновременно предложен ряд средств, состоящих из коллагена и гидроксиапатита (смесь порошка, гранул и керамических фрагментов различных размеров и форм): «Коллапан», «Колапол КП», «Колапол КП-Л» (содержит линкомицин) и «Колапол КП-М» (содержит метронидазол). В стоматологической практике данные препараты показаны после сложного удаления зуба, дентальной имплантации, коррекции альвеолярного отростка, заполнения костных полостей при цистэктомии.

В России зарегистрированы коллагеновые пластинки (губки) «Тиссуфлайс», «Колапол», «Гемасепт», «Тахотоп» и «Тахокомб», губка гемостатическая коллагеновая («Белкозин», Россия) [6]. Наиболее известно эффективное местное гемостатическое средство «Тахокомб» («Nuscomed», Австрия) — пористые коллагеновые пластины, в поверхностный слой которых включены тромбин, фибриноген, кальция хлорид и ингибитор фибринолиза. Он обладает высокой гемостатической активностью при различных капиллярных кровотечениях, может использоваться в работе стоматолога [27]. В стоматологической практике республики, судя по литературным данным, эти средства практически не применялись. Стоматологам была доступна гемостатическая коллагеновая губка, выпускаемая с 1984 г. Лужским заводом («Белкозин», Рос-

сия), в состав которой входят антисептики фурацилин и борная кислота.

У средств из коллагена практически нет противопоказаний к применению. Имеется небольшое число работ, в которых авторы отмечают возможность применения гемостатических коллагеновых губок в стоматологии. К недостаткам средств из коллагена относится возможность переноса вирусов гепатита и ВИЧ-инфекции [52]. К лекарственным средствам данной группы относятся зарегистрированные в России желатиновые губки «Спонгостан» («Ethicon», США) и «Жельфоам» («Pfizer», США), которые рекомендуются к применению при капиллярных и венозных кровотечениях в стоматологии. Стоимость этих материалов достаточно высока, что затрудняет разработку новых препаратов в большинстве стран [1, 6, 61].

С конца XX — начала XXI века широкое применение нашли кровоостанавливающие средства, в которых в качестве исходного сырья используют полисахариды, и в первую очередь целлюлозу, они биосовместимы и нетоксичны [26]. Известны средства «Трамцель» (окисленная целлюлоза в порошковой форме) и губки «Сургицель» («Ethicon», США). Данных о применении их в стоматологии очень мало [46, 61].

«Оксицелодекс» — гемостатик, применяемый для остановки кровотечений из мелких сосудов и капилляров. Его получают путем специальной обработки хлопка или вискозы [26]. Использование оксицелодекса для остановки кровотечения при витальной экстирпации пульпы сокращает время лечения пульпита, предупреждает развитие осложнений. К другим средствам из целлюлозы, рекомендованным для применения в стоматологической практике, относятся «Гемостаз», «Серджисел» («Джонсон и Джонсон», «Ethicon», США) и поликапран («Борисовский завод медицинских препаратов», Беларусь). Препараты из целлюлозы в большинстве своем являются хорошей питательной средой для микроорганизмов, поэтому их применение невозможно в условиях бактериального загрязнения [70], также их нельзя использовать и в качестве высушивающих и тампонирующих средств после остановки кровотечений.

В качестве местных гемостатиков могут также применяться препараты, содержащие полисахаридные полимеры. Полисахарид, полученный из хитиновых оболочек (креветки, моллюски), явился основой для гемостатического средства нового поколения «Хитозана» («HemCon Medical Technologies», США), который используется в виде геля в стоматологической практике [51, 60, 62].

Гемостатическим действием могут обладать средства, содержащие цианоакрилат. Цианодон («Septodont», Франция) рекомендован после удаления зуба. Гидроксиакриловый клей, содержащий цианоакрилат, обладает хорошими гемостатическими свойствами и рекомендован отдельными исследователями к применению в стоматологической практике [48, 49]. Цианоакрилатные клеи выпускают многие фирмы России (МК-2, М-6 и др.), Германии (гистоакрил), США (ситман), Японии (арон альфа).



К данной группе гемостатиков относятся также перевязочные гемостатические препараты на основе растений. Чаще всего это средства, получаемые из бурых водорослей, которые содержат альгиновые кислоты — целлюлозообразные полисахариды. Альгинаты входят в состав таких препаратов, как «Калто-стат» (Великобритания), «Сорбосан», «Сорбалгон» («Hartmann», Германия), «Колгитекс», «Апернил» («Bayer», Германия), «Хамальган», «Колетекс-гель» [34, 65]. «Альстаз» (Alstase, «Septodont», Франция) — альгиновая кислота в виде порошка, рекомендуется для остановки капиллярных кровотечений в стоматологии [21]. Как и в других лекарственных формах, в некоторых препаратах имеются антимикробные компоненты [8]. В 2002 г. в России разработано новое гемостатическое средство «Гемотекс» (производитель «Альтекс плюс»), имеющее в своем составе в качестве кровоостанавливающего агента биосовместимые органические соли железа, такие как глюконат и лактат [4, 11].

В последнее время арсенал местных гемостатических средств пополнился новым препаратом растительного происхождения «Ankaferd blood stopper» («Mefar Ilac Sanayii A. S.», Турция). Он разработан на основе рецептов народной медицины Турции и представляет собой смесь экстрактов пяти растений: тимьяна обыкновенного, голой солодки, винограда культурного, альпинии лекарственной и крапивы двудомной [67]. Препарат в жидком виде рекомендуется применять в качестве гемостатического средства при кровотечениях в ходе стоматологического лечения [55]. Исследование областей применения «Ankaferd blood stopper» продолжается, имеются данные об экономической целесообразности его использования в амбулаторно-поликлинической стоматологической практике.

В ряде литературных источников упоминаются растения, обладающие свойствами, которые в стоматологии можно использовать при отсутствии готовых лекарственных форм: листья крапивы, кора калины, трава тысячелистника, трава горца перечного или перца почечуйного, цветки арники, лагохилус опьяняющий. Свежеприготовленные настои этих растений можно применять местно в качестве ургентной помощи при вторичных кровотечениях после экстракции зубов [29, 39].

Четвертая группа препаратов — это небольшой перечень средств, содержащих тромбопластин, — «Гемостазин», «Кульмин», «Клаудон». Их получают из тканей легкого, печени, головного мозга. Тромбопластинсодержащие гемостатические средства имеют сложную технологию производства, стерилизации, недостаточную стабильность при хранении. Основу этой группы составляют средства, полученные из крови. В эмпирической медицине известны случаи, когда к кровоточащим ранам в целях гемостаза прикладывали сгустки крови или фрагменты паренхиматозных органов. В научной медицине данную проблему активно разрабатывали с начала XX в. Современная группа средств на основе естественных факто-

ров свертывающей системы включает гемостатики, содержащие тромбин, — «Тромбостат», «Гипстазин», «Топинал», «Тромбинар». В стоматологической практике (кровотечения из мелких капилляров, костных полостей, десен) используют порошок тромбина. К его негативным свойствам относят растворимость в слюне и вероятность развития анафилактических реакций.

Применение в современной хирургической стоматологии, в том числе в условиях поликлиник, находят средства, содержащие фибрин: фибриновая изогенная пленка (фибрин, полученный из фибриногена плазмы крови человека и пропитанный водным раствором глицерина), фибриновая изогенная губка (пористый фибрин, получаемый из плазмы крови человека), фибриновые клеи — «Тиссель» (tissel), «Тиссукол» (tissucol), «Берипласт» («Behring», Германия), «Флосеал» [13]. При применении препаратов, изготовленных из крови, остается опасность инфицирования ВИЧ, гепатитом и другими трансмиссивными инфекциями.

Применение гемостатических губок всех видов (коллагеновые, желатиновые, фибриновые, антисептические) в амбулаторно-поликлинической практике стоматологов рекомендуется при удалении зубов [39]. Описано применение фибринового клея в стоматологии после экстракции зубов у пациентов с геморрагическим синдромом [66]. Вместе с тем в современных условиях в амбулаторно-поликлинической стоматологической практике широкого применения фибриновые клеи не нашли.

Пятая группа препаратов включает ингибиторы фибринолиза. К ним, в частности, относят средства, содержащие  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту, транексамовую кислоту, аprotинин [3]. Из названной группы известны салфетки «Активтекс» («Альтекс плюс», Россия), которые содержат  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту и фурагин. Российский препарат «Альванес» включает аминокaproновую кислоту, лидокаина гидрохлорид и цетримид, применяется как гемостатическое средство в амбулаторно-поликлинической стоматологической практике при снятии зубных отложений, кюретаже пародонтальных карманов, гингивэктомии, выравнивании гребнеобразных альвеолярных отростков, обработке зубных лунок и после снятия слепков.

В данную группу препаратов входят также средства на основе транексамовой кислоты. Полоскание рта раствором транексамовой кислоты является эффективным средством остановки кровотечения при удалении зубов [51, 63, 68, 69]. Парааминометилбензойную кислоту (амбен, памба) используют в составе гемостатических губок, куда вводят плазму донорской крови человека и кальция хлорид [29]. К аналогичным средствам относится «Поликапран». Он является эффективным гемостатиком при местном применении, не оказывает раздражающего действия и может использоваться в комплексном лечении пациентов с гингивитом [24]. К эффективным ингибиторам фибринолиза иногда относят и названный ранее «Амифер» (капрофер),

доказана гемостатическая эффективность средства в стоматологической практике [14].

Завершает классификацию местных гемостатиков большая группа средств, называемых комбинированными. Они могут содержать вещества из первых пяти групп либо включать комбинации из препаратов других химико-фармацевтических групп. В стоматологической практике получило признание комбинированное средство «Коллакот» — коллагеновая губка, пропитанная адреналином. К комбинированным препаратам российского производства относится «Тромбокол» («Белкозин») и его модификации: «Тромбокол-АС» (содержит антисептик сангвиритрин), «Тромбокол-АГ» (содержит гентамицин). Губка тромбокол была признана конкурентоспособной в своем гемостатическом эффекте с зарубежными средствами — «Берипласт», «Тахокомб» [60]. Антисептические средства для местного применения с широким спектром антимикробного и антимикозного действия «Гексетидин» (hexetid, hexoral, («Parke-Davis/Goedecke», Германия) и «Стопангин» («Galena», Чехия) применяются при воспалительных заболеваниях полости рта и гортани (гингивит, глоссит, стоматит, в том числе афтозный, маргинальный периодонтит, инфицирование альвеол), до и после оперативных вмешательств, при травмах полости рта и гортани [32]. Инновационным является комбинированное средство «Bone Wax» («Ethicon», США), состоящее из воска, парафина и изопропилпальмитата [64].

Комбинированные средства сегодня активно разрабатываются. Апробировано в хирургической практике российское гемостатическое средство «Полигемостат», которое содержит кальция альгинат, аминокaproновую кислоту, хлоргексидин, экстракт коры дуба, сухие экстракты зверобоя, тысячелистника, крапивы и хвоща [6]. Включение средств растительного происхождения — относительно новое явление. Вероятно, будущее в разработке новых гемостатических средств местного действия принадлежит комбинированным препаратам, поскольку в них могут хотя бы частично нивелироваться недостатки составляющих.

Таким образом, современная медицинская наука и практика располагают значительным числом средств и их комбинаций для местной остановки кровотечений, в том числе в амбулаторно-поликлинической деятельности стоматолога. Однако в реальных условиях амбулаторий и поликлиник их немного. Это связано не только с качественными характеристиками средств, но и с тем, что все они имеют определенные ограничения при использовании в различных клинических ситуациях: недостаточная эффективность, возможность вторичного кровотечения, сложность применения, опасность заражения трансмиссивными инфекциями, аллергические реакции, частая гистонесовместимость компонентов лекарственного средства с окружающими тканями, повреждающее действие средств на слизистую оболочку и др. Кроме того, лекарственные средства данной группы дорого стоят. В нашей стране гемостатические средства местного действия для использования в стома-

тологической практике и челюстно-лицевой хирургии до последнего времени не выпускались.

Сотрудники отдела экспериментальной медицины и фармации УП «ЛОТИОС» под руководством профессора В. Н. Гапановича совместно с кафедрой общей стоматологии Белорусского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой доцент к.м.н. Н. М. Полонейчик) в 2006 г. начали разработку технологии получения отечественного гемостатического средства «Алюстат», обладающего выраженным целевым и фармакотерапевтическим действием. Данное лекарственное средство создавалось направленно для использования и в стоматологической амбулаторно-поликлинической практике в качестве препарата выбора при осуществлении экстренного гемостаза. «Алюстат» прошел все этапы доклинического исследования и клинических испытаний, зарегистрирован, освоен к промышленному выпуску РУП «Белмедпрепараты» и внедрен в практическую стоматологию [38].

Проведенный анализ научной литературы свидетельствует о том, что активное развитие стоматологических технологий невозможно без достаточного гемостатического сопровождения. Разработка эффективных, безопасных и, главное, доступных отечественных средств для надежного местного гемостаза как обязательного условия профилактики операционных осложнений, продолжает оставаться актуальной задачей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Истранов Л. П., Абянц Р. К., Истранова Е. В. // Фарминдекс-практик.— 2006.— Вып. 10.— С. 56—59.
2. Воронков М. Г., Коган А. С., Антоник Л. М. и др. // Хим.-фарм. журн.— 2001.— Вып. 9.— С. 19—20.
3. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.— М., 2001.
4. Белозерская Г. Г., Макаров В. А. // Фундаментальные проблемы фармакологии: Сб. тез. 2-го съезда Рос. науч. о-ва фармакологов.— М., 2003.— Т. 1.— С. 65.
5. Белозерская Г. Г., Киреев А. Н. // Новые медицинские технологии.— 2010.— № 8.— С. 33—51.
6. Болл С. В. // Справочник врача общей практики.— 2009.— № 6.— С. 71—77.
7. Белозерская Г. Г., Макаров В. А., Жидков Е. А. // Хим.-фарм. журнал.— 2006.— № 7.— С. 9—15.
8. Белозерская Г. Г., Олтаржевская Н. Д., Лысун Н. В., Макаров В. А. // Хирургия.— 1998.— № 3.— С. 50—53.
9. Еременко Ю. Е. Фармакотерапевтическая эффективность препарата «Алюфер» в хирургии носа и глотки (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2008.
10. Шебеко Л. В., Палий Л. И., Модринская Ю. В., Юрштович Т. Л. // Организация, профилактика, новые технологии и реабилитация в стоматологии: Материалы IV съезда стоматологов Беларуси.— Витебск, 2000.— С. 432—434.
11. Киреев А. Н. Фармакологическая активность местных гемостатических средств в эксперименте и у пациентов с наружными посттравматическими кровотечениями на догоспитальном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2005.
12. Кевра М. К., Королевич М. П., Максименя Г. Г. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: Учеб. пособие.— Минск, 1999.
13. Миланов Н. О., Адамьян Р. Т., Юршевич Э. Н. и др. // Ан. хирургии.— 2008.— № 3.— С. 36—40.

14. Коробченко А. А. Применение гемостатического препарата капрофер в лечебной эндоскопии: Автореф. дис. канд. мед. наук.— СПб., 1996.
15. Крылов Ю. Ф., Изюмов Е. Г., Гасанов М. Т. // *Лекарства человеку: Сб. науч. тр.— Каунас, 1997.— С. 87—94.*
16. Лалаев К. В. Клинические и биологические аспекты применения препарата капрофер при неспецифических заболеваниях челюстно-лицевой области (эксперим. и клинич. исслед.): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Ереван, 1995.
17. *Лекарственные препараты в Беларуси: Справочник ВИДАЛЬ 2009.— М., 2009.*
18. *Лекарственные препараты в Беларуси: Справочник ВИДАЛЬ 2011.— М., 2011.*
19. Луцкая И. К., Мартов В. Ю. *Лекарственные средства в стоматологии: карм. справ. врача.— М., 2013.*
20. Луцкая И. К. *Диагностический справочник стоматолога.— М., 2010.*
21. Максименя Г. Г. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, действующих на систему гемостаза: Методич. рекомендации.— Минск, 2001.
22. Максимова К. Л. // *Неотлож. терапия.— 2002.— № 3—4.— С. 95—98.*
23. Абянц Р. К., Истранов Л. П., Истранова Е. В. // *Человек и лекарство: Материалы V Рос. нац. конгр.— М., 1998.— С. 469.*
24. Мельниченко Э. М., Петрович Н. И. // *Новое в стоматологии.— 2000.— № 1.— С. 40—43.*
25. Истранов Л. П., Абянц Р. К., Белозерская Г. Г. // *Фармация.— 2007.— № 7.— С. 29—32.*
26. Даурова Т. Т., Андреев С. Д., Коссин В. Ю. // *Клин. хирургия.— 1981.— № 1.— С. 5—7.*
27. Мороз Б. Т. Тахокомб — бесшовная хирургия в современной оперативной стоматологии: Учеб. пособие / Сост. Б. Т. Мороз.— СПб., 2003.
28. Николаев А. И., Цеплов Л. М. *Практическая терапевтическая стоматология: Учеб. пособие.— М., 2008.*
29. *Основы фармакотерапии и клинической фармакологии: Учеб. для студентов фармац. и мед. вузов / Под ред. Гаевского М. Д., Петрова В. И.— Ростов н/Д, 2010.*
30. Отт Р. В., Вольмер Х.-П., Круз В. Е. *Клиническая и практическая стоматология: Справочник: пер. с нем.— М., 2010.*
31. Парфенов А. Ю. // *Здравоохран. и мед. техника.— 2005.— № 8.— С. 32—33.*
32. Полонейчик Н. М., Шкробнева И. И., Шебеко Л. В. *Применение гемостатических средств в стоматологии: Метод. рекомендации.— Минск, 2005.*
33. Григорьянц Л. А., Бадалян В. А., Насырова Н. В., Дедеян В. Р. // *Клинич. стоматология.— 2000.— № 1.— С. 33—34.*
34. Седларик К. М. // *Хирургия.— 1993.— № 1.— С. 62—65.*
35. Смирнова Л. А., Максименя Г. Г. // *Рецепт.— 2002.— № 3.— С. 97—104.*
36. Дмитриева Л. А., Атрушкевич В. Г., Васюкова О. М. и др. *Современные пломбировочные материалы и лекарственные препараты в терапевтической стоматологии: Практ. рук. / Под ред. Л. А. Дмитриевой.— М., 2011.*
37. Тагиева Ф. Р., Жук И. Н., Бердина Е. Л. // *Мед. новости.— 2010.— № 8.— С. 83—86.*
38. Тамилович Г. В. *Фармакотерапевтическая эффективность «Алюфера» при оперативных вмешательствах на твердых и мягких тканях челюстно-лицевой области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2008.*
39. Тимофеев А. А. *Челюстно-лицевая хирургия: Учеб. для студентов высших мед. учеб. заведений.— Киев, 2010.*
40. Ушаков Р. В., Зейтагов О. Г., Чухаджан Г. А. // *Актуальные вопросы интенсивной терапии.— 1999.— № 4.— С. 53—55.*
41. Макаров В. А., Воронков М. Г., Белозерская Г. Г. и др. // *Хим.-фарм. журн.— 2009.— № 12.— С. 19—22.*
42. Анненкова В. З., Анненкова В. М., Кокончук Г. Н. и др. // *Фармакология и токсикология.— 1991.— № 5.— С. 36—40.*
43. Фермилен Ж., Ферстате М. *Гемостаз.— М., 1984.*
44. Харкевич Д. А. *Фармакология: Учеб.— М., 1999.*
45. Чуманевич О. А. *Медико-биологические свойства гемостатического средства местного действия «Алюфер» при гастродуоденальных кровотечениях (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2007.*
46. Alkan A., Metin M., Arici S., Sener I. // *Br. Dent. J.— 2004.— Vol. 197, № 1.— P. 42—44.*
47. Bhagwat A. M., Save S., Burli S., Karki S. G. // *Ind. J. Pathol. Microbiol.— 2001.— Vol. 44, № 4.— P. 431—433.*
48. Al-Belasy F. A., Amer M. Z. // *J. Oral Maxillofac. Surg.— 2003.— Vol. 61, № 12.— P. 1405—1409.*
49. Charters A. // *Emerg. Nurs.— 2000.— № 8.— P. 223—227.*
50. Senel S., Icinci G., Kas S., et al. // *Int. J. Pharm.— 2000.— Vol. 193, № 2.— P. 197—203.*
51. Choi W. S., Irwin M. G., Samman N. // *J. Oral Maxillofac. Surg.— 2009.— Vol. 67, № 1.— P. 125—133.*
52. Camenzind E., Grossholz M., Urban P., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.— 1994.— Vol. 24, № 3.— P. 655—662.*
53. Stein M. D., Salkin L. M., Freedman A. L., Glushko V. // *J. Periodontol.— 1985.— Vol. 56, № 1.— P. 35—38.*
54. Kimmes N. S., Olson T. L., Shaddy R. S., Latta M. A. // *J. Adhes. Dent.— 2006.— Vol. 8, № 6.— P. 363—366.*
55. Yaman E., Gorken F., Pinar Erdem A., et al. // *Eur. Arch. Paediatr. Dent.— 2012.— Vol. 13, № 4.— P. 197—202.*
56. Davis J. R., Steinbronn K. K., Graham A. R., Dawson B. V. // *Am. J. Clin. Pathol.— 1984.— Vol. 82, № 3.— P. 332—335.*
57. Engelhardt G. H., Gerhardt H. J., Nagelschmidt M. // *Arzneimittel-forschung.— 1989.— Bd 39, № 1.— S. 259—262.*
58. Fei A. L., Udin R. D., Johnson R. // *Pediatr. Dent.— 1991.— Vol. 13, № 6.— P. 327—332.*
59. Malmquist J. P., Clemens S. C., Oien H. J., Wilson S. L. // *J. Oral Maxillofac. Surg.— 2008.— Vol. 66, № 6.— P. 1177—1183.*
60. Pupka A., Chudoba P., Barc P., et al. // *Polim. Med.— 2003.— Vol. 33, № 3.— P. 27—32.*
61. Kamoh A., Swantek J. // *Dent. Clin. N. Am.— 2012.— Vol. 56, № 1.— P. 17—23.*
62. Kondler R., Fuchs T. // *Arzneimittelforschung.— 1989.— Bd 39, № 3.— S. 401—403.*
63. Carter G., Goss A. N., Lloyd J., Tocchetti R. // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.— 2003.— Vol. 41, № 4.— P. 275—276.*
64. McBee W. L., Koerner K. R. // *Dent. Today.— 2005.— Vol. 24, № 3.— P. 62—65.*
65. Odell E. W., Oades P., Lombardi T. // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.— 1994.— Vol. 32, № 3.— P. 178—179.*
66. Federici A. B., Sacco R., Stabile F., et al. // *Haemophilia.— 2000.— Vol. 6, № 2.— P. 71—77.*
67. Bilgili H., Captug O., Kosar A., et al. // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.— 2010.— Vol. 16, № 5.— P. 533—536.*
68. Ramstrom G., Sindet-Pedersen S., Hall G. // *J. Oral Maxillofac. Surg.— 1993.— Vol. 51, № 11.— P. 1211—1216.*
69. Chuansumrit A., Suwannuraks M., Sri-Udompom N., et al. // *Blood Coagul. Fibrinolysis.— 2003.— Vol. 14, № 2.— P. 187—190.*
70. Scher K. S., Coil J. A. Jr. // *Surgery.— 1982.— Vol. 91, № 3.— P. 301—304.*

Поступила 12.05.14.

## TOPICAL HEMOSTATIC AGENTS IN DENTISTRY

F. R. Tagiyeva

Nowadays data about topical hemostatic agents used by dentists out-of-hospital and at health centers are presented. The agents classification and their basic effects are estimated. Clinical specific features of their use are stressed. The current perspectives of the agents' efficiency, safety, and availability are shown. The combined agents priority is discussed.

**Key words:** dentistry, outpatient care, topical hemostatic agents, classification.

### Адрес для корреспонденции:

Тагиева Фарида Рауфовна.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 226-50-92.



В. И. ЗАХАРЕВИЧ

## ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь

*Освещаются общие принципы фармакокинетики и фармакодинамики антибактериальных препаратов, а также особенности их использования у пациентов в критическом состоянии.*

По своим физико-химическим свойствам антибиотики разделяются на гидрофильные и липофильные. Фармакокинетика гидрофильных антибиотиков (аминогликозиды,  $\beta$ -лактамы, гликопептиды, колистин) в наибольшей степени подвержена влиянию патофизиологических процессов, наблюдающихся при критических состояниях и приводящих к изменению объема распределения и клиренса, связанному с клиренсом креатинина. Липофильным антибиотикам (фторхинолоны, макролиды, тайгециклин, линкозамиды) не свойственны изменения объема распределения у пациентов в критическом состоянии, однако может меняться их клиренс. Данные о фармакодинамике антибактериальных препаратов позволяют оптимизировать режим их дозирования с учетом фармакокинетических изменений.

Знание фармакодинамических характеристик антибактериальных препаратов и потенциальных изменений их фармакокинетики у пациентов в критическом состоянии позволяет индивидуализировать режим дозирования в конкретной клинической ситуации. С целью оптимизации эффективности и минимизации развития резистентности при применении индивидуальных режимов дозирования некоторых антибиотиков может быть применен терапевтический лекарственный мониторинг.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, критические состояния, фармакодинамика, антибиотик, дозирование.

Антибактериальные препараты представляют собой уникальную группу лекарственных средств, которые, наряду с вакцинацией и асептикой/антисептикой, больше, чем какие-либо другие достижения науки, повлияли на продолжительность жизни человека. Причем это одна из наиболее динамичных групп лекарств, так как в связи с ростом резистентности микрофлоры их арсенал постоянно расширяется и обновляется.

Все антимикробные препараты, несмотря на различия химической структуры и механизма действия, объединяет ряд уникальных качеств. Во-первых, в отличие от большинства других лекарственных средств, мишень (рецептор) антибиотиков находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма. Во-вторых, активность в отношении возбудителей заболевания антимикробных препаратов не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности). Резистентность — неизбежное биологическое явление, и предотвратить ее практически невозможно. В-третьих, резистентные возбудители

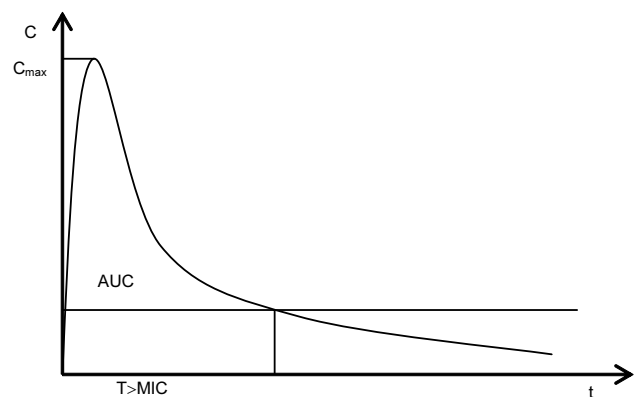
представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, даже разделенных временем и пространством. Поэтому борьба с лекарственной устойчивостью в настоящее время приобрела глобальные масштабы.

Фармакология антибиотиков разделяется на фармакокинетику (PK — pharmacokinetics) и фармакодинамику (PD — pharmacodynamics).

Фармакокинетика описывает основные процессы всасывания, распределения, метаболизма, выведения и как результат — профиль концентрации/время *in vivo*. При проведении фармакокинетических исследований изучают такие параметры, как максимальная концентрация ( $C_{max}$ ), или пиковая концентрация, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы крови и общая экспозиция к препарату (площадь под кривой концентрация/время — AUC) за период 24 ч (рисунок). Вследствие того, что лекарственные препараты обладают различной степенью связывания с белками, некоторые исследователи рекомендуют оперировать концентрацией свободной фракции препарата.

В широком плане под фармакодинамикой понимают действие лекарственных средств на специфические рецепторы живого организма и возникающие в результате этого эффекты. Поскольку мишенью действия антимикробных препаратов не является (или не должен являться) организм человека, в применении к ним фармакодинамика — это действие на микроорганизм. Таким образом, фармакодинамической характеристикой антибиотика является спектр и степень его активности в отношении того или иного вида микроорганизмов. Количественным выражением активности антимикробного препарата является его минимальная подавляющая (ингибирующая) концентрация (MIC — minimal inhibitory concentration).

Для обеспечения благоприятного исхода необходимо достичь определенного фармакодинамического взаимодействия между антимикробным препаратом и его мишенью — микроорганизмом. Это взаимо-



Кривая концентрация/время (фармакокинетическая кривая) гипотетического лекарственного препарата:

$C_{max}$  — пиковая концентрация, AUC — площадь под фармакокинетической кривой;  $T > MIC$  — время, в течение которого концентрация препарата превышает минимальную ингибирующую концентрацию (MIC)

действие описывается искусственно выделенными параметрами — так называемыми фармакологическими индексами, чья номенклатура была унифицирована международным обществом по антиинфекционной фармакологии (ISAP — The International Society for Anti-Infective Pharmacology) [1].

**T>MIC.** T — общая доля времени на протяжении 24 ч, в течение которого концентрация препарата в плазме крови превышает MIC.

T>MIC главным образом используется для прогнозирования эффективности времязависимых антибиотиков: β-лактамов, макролидов, линкозамидов и оксазолидинонов. Препараты, относящиеся к этой группе, демонстрируют незначительное усиление эффекта или его отсутствие с увеличением концентрации. Оптимальная концентрация обычно равна 2—4-кратной MIC для данного патогена [2].

**C<sub>max</sub>/MIC.** В зарубежной литературе C<sub>max</sub>/MIC также упоминается как peak/MIC, ингибирующий коэффициент (IQ — inhibitory quotient) или ингибирующий показатель (IR — inhibitory rate). Этот индекс используется для прогнозирования эффективности концентрационно-зависимых антибиотиков, к которым относятся аминогликозиды, хинолоны (в том числе и фторхинолоны), метронидазол, телитромицин, даптомицин, хинупристин/дальфопристин.

**AUC/MIC.** Данный индекс используется для прогнозирования эффективности следующих антибиотиков: фторхинолоны, аминогликозиды, азитромицин, тетрациклины, гликопептиды, тайгециклин, линезолид, хинупристин/дальфопристин. Некоторые авторы используют его как универсальный индекс.

### История развития фармакологических индексов

Зависимость между терапевтическим эффектом пенициллина и его концентрацией в сыворотке крови впервые была описана Н. Eagle и соавт. в 1950 г. [3]. В экспериментах на мышах и кроликах эти исследователи показали, что бактерицидное действие пенициллина резко прекращается, как только его концентрация в сыворотке крови падает до уровня ниже эффективного. Кроме того, авторы обнаружили тесную связь между общим временем, на протяжении которого концентрация пенициллина оставалась на бактерицидном уровне, и эффективностью того или иного режима терапии. Концентрации пенициллина, превышающие эффективный уровень, не ускоряли выздоровление экспериментальных животных. Проведенные исследования фактически сформировали основу для фармакологического индекса T>MIC и обнаружили времязависимый эффект пенициллина.

В 50—60-е годы прошлого столетия с развитием исследований в области фармакокинетики антибиотиков стали известны профили концентрация/время многих антибиотиков *in vivo*. Связь между различными путями введения антибиотиков, а также зависимость концентрации препаратов в плазме крови от массы тела пациентов была изучена многими авторами. Большинство указывали на корреляцию между кон-

центрацией антибиотиков в крови пациентов или ее плазме и терапевтическим эффектом. L. S. Goodman и A. Gilman [4] установили, что терапевтическую концентрацию антибиотиков в плазме следует поддерживать на уровне, в 2—5 раз превышающем минимальную ингибирующую концентрацию, установленную *in vitro*.

В 1974 г. J. Klastersky и соавт. изучили бактериостатическую и бактерицидную активность сыворотки крови и мочи у 317 пациентов с бактериологически подтвержденной инфекцией [5]. Они выяснили, что когда пиковый титр бактериостатической активности сыворотки составил ≥1:8, инфекция излечивалась в более чем 80% случаев, а ответ на терапию пациентов с инфекцией мочевыводящих путей лучше всего коррелировал с бактериостатической активностью мочи: клиническое излечение наблюдалось как минимум у 90% пациентов, у которых титр бактериостатической активности мочи составил ≥1:4. Пиковый титр бактериостатической активности в последующем получил развитие в виде фармакологического индекса C<sub>max</sub>/MIC, и многие авторы до сих пор связывают значение этого отношения более 8 с улучшением клинических исходов [6].

В 1979 г. Н. W. Jaffe и соавт. впервые соотнесли AUC с MIC [7]. Они исследовали влияние пенициллина на гонококковый уретрит. В общей сложности 45 добровольцев из числа мужчин, находящихся в местах лишения свободы, были экспериментально инфицированы штаммами *Neisseria gonorrhoeae*. Обнаружена хорошая корреляция между выздоровлением и отношением (AUC>MIC)/AUC (отношением части площади под кривой концентрация/время выше MIC к общей площади под кривой концентрация/время).

V. Vogelmann и соавт. изучали эффективность антибиотиков на моделях животных. Они использовали результаты, полученные на моделях легочной инфекции и инфекции мягких тканей бедра для сопоставления фармакологических индексов с выживаемостью животных и снижением количества патогенов в инфекционном очаге [8].

В настоящее время данные о фармакодинамике антибактериальных препаратов получают из нескольких источников. Оценка бактериального киллинга *in vitro* — основной этап, необходимый для понимания антибактериальной активности препарата. Фармакодинамические модели *in vitro* и модели инфекций на животных используются для создания более динамичных условий, в которых исследуется активность антибиотика. Эти модели лучше демонстрируют, как изменения экспозиции к антибиотику с течением времени могут влиять на активность, однако возможности данных моделей ограничены, они недостаточно точно отражают инфекционный процесс и внутреннюю среду человека. Большинство моделей не позволяют оценить роль иммунной системы в бактериальном киллинге. Хотя фармакодинамические исследования на людях зачастую сложны, трудно переоценить их значимость для понимания антибакте-

риальной активности *in vivo* и оценки применяемых схем дозирования.

### Фармакокинетика/фармакодинамика антибиотиков у пациентов в критическом состоянии

Особое значение имеет фармакокинетика/фармакодинамика антибактериальных препаратов для терапии пациентов в критическом состоянии, поскольку многие патофизиологические процессы, свойственные тем или иным заболеваниям, могут оказывать влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, модулируя их эффекты.

Изменения фармакокинетических параметров антибиотиков у пациентов в критическом состоянии определяются заболеванием и самим лекарственным препаратом, гидрофильность и липофильность которого будут влиять на объем распределения (*Vd*) и клиренс (*Cl*).

**Изменения объема распределения.** Патогенез инфекционных процессов у пациентов в критическом состоянии весьма сложен. Бактериальные или грибковые эндотоксины стимулируют продукцию множества эндогенных медиаторов, влияющих на эндотелий сосудов, в результате чего развивается вазоконстрикция или вазодилатация с неравномерным распределением кровотока, повреждение эндотелия и увеличение проницаемости капилляров [9]. Данное явление, или синдром капиллярной утечки, приводит к перемещению жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстиций, что увеличивает *Vd* гидрофильных препаратов и снижает их концентрацию в плазме крови [10]. *Vd* гидрофильных препаратов также может увеличиваться при механической вентиляции легких, гипоальбуминемии, при наличии экстракорпоральных контуров (плазмаферез, искусственное кровообращение и др.), дренажей после хирургических вмешательств, а также у пациентов с ожогами [11, 12]. Липофильные препараты обычно имеют большой объем распределения, они депонируются в жировой ткани, поэтому синдром капиллярной утечки приводит лишь к незначительному увеличению *Vd* данной группы препаратов.

**Изменения периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ).** Данный показатель связан с *Cl* и *Vd* следующим выражением:

$$\text{ишем: } T_{1/2} = \frac{0,693 \cdot Vd}{Cl}$$

Из уравнения следует, что увеличение *Cl* приводит к снижению  $T_{1/2}$ , а *Vd* — к его увеличению. На клиренс, следовательно и на  $T_{1/2}$ , могут оказывать влияние не только патофизиологические процессы при критических состояниях, но и терапевтические мероприятия, направленные на их коррекцию. Стандартным инициальным подходом к терапии артериальной гипотензии является внутривенное введение инфузионных растворов, а при рефрактерной гипотензии используют вазопрессоры, вследствие чего многие пациенты имеют повышенные сердечные индексы. Существуют данные, указывающие на то, что механическая вентиляция легких может привести

к снижению *Cl* некоторых антибиотиков [11]. При отсутствии значительной органной дисфункции часто наблюдается увеличение почечной перфузии, вследствие чего повышается *Cl* креатинина и элиминация гидрофильных антибиотиков [13—15]. Из этого следует, что коррекцию доз гидрофильных антибиотиков следует проводить под контролем *Cl* креатинина. Существуют убедительные доказательства того, что наиболее эффективным способом оценки функции почек остается сбор мочи в течение 8, 12 или 24 ч с определением *Cl* креатинина, хотя М. Е. Herrera-Gutierrez и соавт. показали, что сбор мочи в течение 2 ч может быть адекватной заменой стандартного способа [16]. Также следует подчеркнуть, что использование уравнений, таких как уравнение Кокрофта—Голта, не рекомендуется из-за их низкой информативности при критических состояниях. Следует учитывать, что пациенты могут иметь повышенный *Cl* креатинина даже при его нормальной концентрации в плазме крови. Увеличение *Cl* препаратов с преимущественно почечным путем элиминации может привести к укорочению  $T_{1/2}$ .

**Гипоальбуминемия.** Степень связывания с белками может оказывать влияние на *Vd* и *Cl* многих антибиотиков. Хорошим примером служит цефтриаксон, который связывается с альбумином на 95% у обычных пациентов [17, 18]. При гипоальбуминемии, часто развивающейся при критических состояниях, увеличивается свободная фракция препарата, что приводит к увеличению *Cl* на 100% и *Vd* — на 90% [19]. Среди других антибиотиков, имеющих высокую степень связывания с белками плазмы крови и вероятность развития таких изменений фармакокинетики при гипоальбуминемии, следует отметить оксациллин и тейкоплагин.

**Органная дисфункция.** По мере ухудшения состояния пациента может развиваться значительная депрессия миокарда, которая ведет к снижению органной перфузии и нарушению микроциркуляции. В дальнейшем развивается синдром полиорганной дисфункции, который часто включает почечную и/или печеночную недостаточность. Это в свою очередь приводит к снижению *Cl*, удлинению  $T_{1/2}$  и потенциальным токсическим эффектам вследствие увеличения концентрации и/или кумуляции метаболитов антибиотиков. Для некоторых препаратов в случае дисфункции органов, преимущественно выводящих эти препараты, другие органы могут увеличивать *Cl*, приводя лишь к незначительным изменениям ожидаемой концентрации в плазме крови. Например, при почечной дисфункции увеличивается элиминация ципрофлоксацина через кишечник, в результате чего общий *Cl* этого препарата снижается незначительно [20]. Также есть данные, указывающие на увеличение печеночного *Cl* тикарциллина и пиперациллина при почечной дисфункции [21, 22].

**Почечная заместительная терапия.** При наличии почечной недостаточности и проведении непрерывной почечной заместительной терапии фармакокинетика многих лекарственных препаратов меняет-



ся весьма сложным образом, так как включаются дополнительные факторы, такие как тип мембраны диализатора, метод заместительной терапии, скорость кровотока и диализирующего раствора/субституата, коэффициент просеивания и др., вследствие чего оптимизация антибактериальной терапии у таких пациентов представляет серьезную проблему для практического врача. Однако этот вопрос заслуживает отдельного обсуждения, выходящего за рамки данного обзора.

**Проникновение в ткани.** Фармакокинетика антибиотика в локусе инфекции является предметом особого интереса для прогнозирования фармакодинамики. В настоящее время для изучения концентрации антибиотиков непосредственно в тканях все шире используется методика микродиализа, особенно у пациентов в критическом состоянии. Согласно результатам исследований, проникновение антибиотиков в ткани у пациентов с септическим шоком нарушено, достигающиеся концентрации в 5—10 раз меньше, чем у здоровых добровольцев, причем у лиц с сепсисом, но без септического шока этот эффект выражен намного меньше [23]. Вероятно, для достижения достаточных концентраций требуются более высокие дозы антибиотиков, особенно у пациентов с шоком, однако данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Таким образом, потенциальная вариабельность фармакокинетики многих антибиотиков ставит перед клиницистами задачу разработки индивидуальной стратегии дозирования антибиотиков с учетом изменений фармакокинетики и чувствительности патогена у каждого пациента.

### Отдельные классы антибиотиков

**Аминогликозиды.** Подходы к дозированию аминогликозидов активно обсуждаются в литературе по причине их узкого терапевтического интервала. Аминогликозиды являются антибиотиками с концентрационно-зависимым типом действия и существенным постантибиотическим эффектом [24, 25]. Эти свойства послужили стимулом для изучения режима дозирования, при котором суточная доза вводится однократно. Считается, что высокая минимальная концентрация ( $C_{\min}$ ) или, если говорить точнее, AUC тесно коррелируют с доказанными нефро- и ототоксическими эффектами [24, 26, 27], хотя M. Bitner-Glindzicz и S. Rahman предполагают наличие генетической предрасположенности к ототоксичности [28].

При критических состояниях часто увеличивается Vd аминогликозидов, что может привести к снижению  $C_{\max}$  [29]. Причем показано, что степень его увеличения возрастает пропорционально тяжести заболевания [30]. Кроме того, известно, что у пациентов с ожогами, а также у находящихся на механической вентиляции легких увеличенный Vd приводит к повышению  $T_{1/2}$  [31]. Однако в наибольшей степени Cl аминогликозидов описывается Cl креатинина [32]. Такая вариабельность фармакокинетики и высокий потенциал побочных эффектов свидетельствуют в пользу

проведения мониторинга концентрации аминогликозидов в плазме крови. Идеальным подходом остается режим дозирования с большими интервалами (введение суточной дозы однократно) с мониторингом концентрации и определением MIC возбудителя.

**$\beta$ -лактамы антибиотиков.** В целом данная группа антибиотиков относится к гидрофильным препаратам с преимущественно почечным путем элиминации, небольшим  $T_{1/2}$  с низким и умеренным связыванием с белками плазмы, однако существуют некоторые исключения: цефтриаксон имеет длительный  $T_{1/2}$  — 5,8—8,7 ч у взрослых и высокую степень связывания с белками плазмы — более 95% [33]. При обычном болюсном режиме дозирования концентрация этих антибиотиков в плазме крови в интервалах между введением может падать до низкого уровня [34].

В экспериментах на животных *in vivo* показано, что  $\beta$ -лактамам свойственен медленный длительный бактериальный киллинг и их эффективность определяется фармакологическим индексом  $T > MIC$  [35]. P. S. McKinnon и соавт. установили, что поддержание этого индекса на уровне 100% у пациентов с тяжелыми инфекциями ассоциировалось со значительно более высокой частотой развития благоприятного клинического исхода (82% против 33%,  $P=0,002$ ) и бактериологической эрадикацией (97% против 44%,  $P<0,001$ ) по сравнению с лицами, у которых значение данного индекса было ниже [36]. Другие исследователи показали, что максимальный киллинг бактерий наблюдался при поддержании концентрации в плазме крови, превышающей MIC в 4—5 раз. Таким образом, с целью оптимизации антибактериальной терапии  $\beta$ -лактамами антибиотиками следует поддерживать концентрацию в плазме крови, превышающую MIC в 4—5 раз, в течение как можно большего времени между введениями. Это особенно актуально, когда собственные защитные силы скомпрометированы, в том числе для пациентов, находящихся в критическом состоянии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что оптимальный фармакодинамический профиль может быть достигнут при режимах дозирования с более частым введением или же при удлинённых или непрерывных инфузиях [37, 38]. Эти режимы, вероятно, представляют наибольший интерес у пациентов, имеющих увеличенную скорость гломерулярной фильтрации и/или Vd, что часто наблюдается при критических состояниях [34, 39]. В отношении некоторых  $\beta$ -лактамов антибиотиков, таких как пиперациллин и тикарциллин, существуют данные о том, что при снижении функции почек может существенно возрастать печеночный Cl [21, 22]. При действии высоких концентраций  $\beta$ -лактамов антибиотиков в редких случаях отмечались судороги, хотя в целом это нехарактерная для данной группы препаратов нежелательная лекарственная реакция.

Данные в пользу снижения смертности при использовании продленных инфузий (4-часовая инфузия через каждые 8 ч) пиперациллина—тазобактама получены в когортном исследовании, включавшем 194 пациента с тяжелой инфекцией, вызванной

*Pseudomonas aeruginosa* [40]. В этом исследовании у пациентов, получавших продленные инфузии и имевших оценку по шкале APACHE II  $\geq 17$ , 14-дневная смертность оказалась значительно меньше (12,2% против 31,6%;  $P=0,04$ ) по сравнению с теми, кто получал стандартные болюсные инфузии. Также имеются сведения, подтверждающие более высокую клиническую эффективность при продленных инфузиях некоторых других  $\beta$ -лактамов антибиотиков. Однако требуются дальнейшие исследования для определения клинической значимости продленных и непрерывных инфузий  $\beta$ -лактамов антибиотиков.

Карбапенемы фармакодинамически являются времязависимыми антибиотиками, проявляющими максимальную бактерицидную активность при  $T > MIC$ , превышающем 40%. У пациентов в критическом состоянии очень часто увеличиваются Vd и CI этих препаратов [41]. Фармакодинамические преимущества длительных инфузий карбапенемов достаточно широко изучены [42], и данный режим дозирования является оптимальным вариантом для пациентов в критическом состоянии.

**Гликопептиды.** Гликопептиды, к которым относятся ванкомицин и тейкопланин, представляют собой относительно гидрофильные антибиотики. Оптимальные фармакодинамические свойства гликопептидов до конца не изучены. Некоторые исследования *in vitro*, а также эксперименты на животных позволяют предположить времязависимый характер бактерицидной активности ванкомицина [43], в то время как другие исследователи на модели крыс без нейтропении обнаружили корреляцию между эффективностью и коэффициентом  $C_{max}/MIC$  [44]. Существуют также данные о зависимости эффекта этих антибиотиков от индекса  $AUC/MIC$  [45].

Таким образом, до сих пор нет единого мнения в отношении того, какой именно показатель ( $C_{max}/MIC$  или  $T > MIC$ ) должен служить целевым при оптимизации режимов дозирования. Ранние исследования длительной инфузии ванкомицина не показали достоверных результатов. М. Wysocki и соавт. [46] не обнаружили клинические преимущества длительной инфузии ванкомицина по сравнению со стандартным режимом дозирования. Однако J. Rello и соавт. обнаружили преимущество длительной инфузии ванкомицина у пациентов с вентиляторассоциированной пневмонией, вызванной *Staphylococcus aureus* [47].

CI гликопептидов зависит от CI креатинина. Показано, что внепочечный CI ванкомицина увеличивается при острой почечной недостаточности, хотя этот эффект имеет значительную вариабельность у разных пациентов [48]. У лиц с ожирением следует использовать дозировку по массе тела (около 30 мг/кг), таким пациентам также могут потребоваться режимы дозирования с более частыми введениями [49]. В настоящее время рекомендуется эмпирический подход к дозированию ванкомицина с последующим терапевтическим лекарственным мониторингом  $C_{min}$  в плазме крови. Рекомендуемый уровень ванкомицина — 15—20 мг/л [50]. Следует отметить, что соглас-

но данным L. K. Hidayat и соавт., при высоком уровне  $C_{min}$  ( $\geq 15$  мг/л) наблюдаются более частые проявления нефротоксичности [51], которая также потенцируется при совместном назначении других нефротоксичных препаратов, таких как аминогликозиды или амфотерицин.

**Фторхинолоны.** Фторхинолоны — это липофильные антибиотики (строго говоря, они являются синтетическими противомикробными средствами), к которым относятся цiproфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин и некоторые другие. Все фторхинолоны хорошо распределяются как внеклеточно, так и внутриклеточно, а также хорошо проникают в лимфоциты и нейтрофилы. Vd большинства фторхинолонов у пациентов в критическом состоянии изменяется незначительно, хотя дозу левофлоксацина рекомендуется увеличивать вследствие сниженного  $T_{1/2}$ , приводящего к уменьшению AUC на 30—40% [52].

Фторхинолоны демонстрируют не только концентрационно-зависимый эффект, но и некоторые времязависимые характеристики. Проведенные исследования продемонстрировали, что значение величины  $C_{max}/MIC$ , равное 10, является целевым для достижения бактериальной эрадикации [53]. A. Forrest и соавт. исследовали цiproфлоксацин у пациентов в критическом состоянии и пришли к заключению, что значение величины  $AUC/MIC$ , равное 125, сопровождалось благоприятным клиническим исходом. Данное значение справедливо для грамотрицательных микроорганизмов, в то время как для грамположительных целевое значение  $AUC/MIC$  равно 30 [54]. Недостаточные дозы цiproфлоксацина ассоциируются с селекцией резистентных штаммов (особенно у бактерий родов *Enterococcus*, *Pseudomonas*, а также метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus*) [55]. У грамотрицательных микроорганизмов данный эффект может проявиться при  $AUC/MIC < 100$  [56]. Таким образом, индексы  $C_{max}/MIC$  и  $AUC/MIC$  являются фармакодинамическими величинами, требующими особого внимания для оптимизации терапии фторхинолонами. Следует предпочитать режимы дозирования, позволяющие достичь максимальных значений  $C_{max}/MIC$ , что обеспечит оптимальный  $AUC/MIC$ . Наиболее значимыми побочными эффектами являются удлинение интервала QT, а также спутанность сознания и головокружение. Последние два симптома следует учитывать при оценке ментального статуса пациента в критическом состоянии.

**Линезолид.** Линезолид является представителем нового класса антимикробных препаратов оксазолидинонов. Хотя линезолид достаточно гидрофилен, он хорошо распределяется в тканях и метаболизируется преимущественно в печени [57]. В то же время коррекция доз не требуется ни при почечной, ни при печеночной дисфункции [57]. С фармакодинамической точки зрения индексом, определяющим эффективность линезолида, является  $T > MIC$  на уровне 40—80% [58]. Доза 600 мг 2 раза в сутки у взрослых пациентов позволяет достичь данной величины по от-

ношению к чувствительным микроорганизмам, имеющим MIC до 2—4 мг/л. Показано, что у пациентов в критическом состоянии  $T_{1/2}$  уменьшается, а Vd увеличивается, однако эти явления, вероятно, не имеют клинического значения [59].

**Тайгециклин.** Тайгециклин является глицилциклином, представителем новой группы тетрациклинов с активностью в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов. Тайгециклин обладает липофильными свойствами, вследствие чего быстро и хорошо проникает в ткани [60]. Преимущественно элиминируется с желчью, лишь 15% дозы выводится почками в неизменном виде [61]. В настоящее время данные о потенциальных изменениях его фармакокинетики у пациентов в критическом состоянии очень мало. Хотя тайгециклин показывает времязависимый эффект в отношении некоторых бактерий [62], индекс AUC/MIC лучше коррелирует с эффективностью [60]. Причиной этого является большой  $T_{1/2}$  и выраженный постантибиотический эффект.

**Линкозамиды.** К данной группе антибиотиков относятся клиндамицин и линкомицин. Эти антибиотики, будучи липофильными, хорошо распределяются и создают терапевтические концентрации в большинстве компартментов организма [63]. Индекс  $T > MIC$  определяет их эффективность. Концентрация свободного препарата должна превышать MIC на 40—50% в интервалы между введениями [64]. Доказано снижение печеночного Cl клиндамицина у тяжелых пациентов с сепсисом [65]. Существенным побочным эффектом данной группы препаратов является высокая частота развития антибиотикоассоциированной диареи.

**Колистин.** Антибиотики группы полимиксинов, к которым относится колистин, были внедрены в клиническую практику в 60-х годах XX века, однако постепенно утратили свое значение по причине нефро- и нейротоксичности [66]. В настоящее время с учетом распространения полирезистентной флоры колистин все чаще используется в качестве альтернативного антибиотика. Обычно препарат применяется в виде натрия коллистиметата, который в водных средах гидролизует с образованием сульфометилированных производных и самого колистина [67]. Его молекула обладает гидрофильными свойствами, однако о его фармакокинетических свойствах известно очень мало. Полагают, что колистин обладает преимущественно концентрационно-зависимым эффектом [66].

Колистин имеет две формы выпуска, которые содержат разное количество действующего вещества, а также разные рекомендации производителя в отношении дозирования. Кроме того, отсутствуют сравнительные данные о его фармакокинетики у лиц в критическом состоянии и других категорий пациентов, поэтому оптимизация режима дозирования колистина представляет весьма сложную задачу в практике интенсивной терапии.

**Общие рекомендации.** Важность эффективной антибактериальной терапии у пациентов в критическом состоянии заставляет искать оптимальные режи-

мы дозирования. В таблице представлены некоторые общие рекомендации. Однако ввиду наличия большого спектра разных нозологических форм и влияния различной степени дисфункции тех или иных органов и систем, а также разнообразных патофизиологических процессов, наблюдаемых у пациентов отделений интенсивной терапии, дать специфические рекомендации в каждом конкретном случае не представляется возможным. Кроме того, необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия и побочные эффекты.

**Оптимальный режим дозирования и развитие резистентности.** Устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам продолжает расти по всему миру. В настоящее время достаточно данных, подтверждающих, что слишком низкие дозы антибиотиков способствуют ускорению селекции резистентных штаммов [55, 68, 69]. Разработка режимов дозирования на основании фармакодинамических принципов является принципиально важной в борьбе с устойчивостью к антибиотикам. Вероятно, оптимальным способом достижения целевых значений фармакодинамических индексов является использование максимальных доз.

Таким образом, общие свойства растворимости антибиотиков могут помочь определить, в каких случаях необходима коррекция дозы у того или иного пациента в критическом состоянии. Гидрофильные концентрационно-зависимые антибиотики могут иметь увеличенный Vd у пациентов в критическом состоянии, что приведет к снижению  $C_{max}$ . В свою очередь гидрофильные времязависимые антибиотики имеют слишком низкие значения  $C_{min}$ , обуславливающие снижение эффективности терапии. Следует иметь в виду, что увеличение Vd сопровождается уменьшением Cl антибиотиков. В связи с этим пациентам в критическом состоянии могут потребоваться относительно большие дозы, иначе велика вероятность развития устойчивости к антибактериальным препаратам и/или терапевтической неэффективности. Что касается антибиотиков с преимущественно почечным путем элиминации, то оптимизация режима их дозирования осуществляется с помощью определения Cl креатинина. В дальнейшем с целью поддержания целевых концентраций в плазме крови рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг.

Принимая во внимание тот факт, что большинство режимов дозирования явились результатами исследований, проведенных у пациентов без существенных нарушений витальных функций, следует адаптировать антибактериальную терапию с учетом возможных патофизиологических изменений у конкретного пациента. С целью оптимизации дозирования следует учитывать не только фармакокинетическую, но и фармакодинамическую составляющую антибактериальной терапии. Комплексный подход, по возможности учитывающий все аспекты патофизиологии критических состояний, фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков, позволит обеспечить оптимальный индивидуальный режим дозирования.



### Общие рекомендации по коррекции режимов дозирования антибактериальных препаратов у пациентов в критическом состоянии

| Класс антибиотика                          | Коррекция доз   |  |
|--|---|--|
|  | нормальная функция почек  | умеренное или выраженное нарушение функции почек   |
| Аминогликозиды                             | По возможности использование высоких доз (например, гентамицин 7 мг/кг) для достижения $C_{max}/MIC$ 10; мониторингирование $C_{min}$   | Использование высоких доз с контролем $C_{min}$ (допустимый интервал между введениями 36—48 ч); при необходимости снижения дозы учитываются данные о MIC   |
| $\beta$ -лактамы (в том числе карбапенемы) | Возможны продленные или непрерывные инфузии или режим дозирования с более частыми введениями с целью обеспечения максимального $T > MIC$ ; ТЛМ (при его доступности)  | При использовании болюсных введений снижают дозу или интервал введения (но не и то, и другое); дозы лучше округлять в большую сторону, так как $\beta$ -лактамы имеют широкий терапевтический интервал |
| Гликопептиды                               | Дозировка 30—40 мг/кг/сут (ванкомицин), которую можно увеличить в зависимости от $C_{min}$ (целевая — 15—20 мг/л); при невозможности достижения целевой $C_{min}$ использовать длительную инфузию   | Могут потребоваться высокие дозы в первый день терапии с целью обеспечения адекватного распределения; дальнейшая коррекция доз осуществляется под контролем $C_{min}$                                  |
| Фторхинолоны                               | Назначение доз, обеспечивающих максимальные значения $C_{max}/MIC$ (например, цiproфлоксацин 1200 мг/сут); у некоторых пациентов с высоким КК может потребоваться доза левофлоксацина 500 мг 2 раза в сутки; при использовании высоких доз необходим контроль возможных проявлений токсичности (судороги) | Требуется коррекция доз для левофлоксацина, гатифлоксацина и цiproфлоксацина; по возможности уменьшить частоту введений, но дозу оставить неизменной   |
| Тайгециклин                                | Нагрузочная доза 100 мг, затем 50 мг 2 раза в сутки   | Коррекция доз не требуется ни при почечной недостаточности, ни при гемодиализе*  |
| Линезолид                                  | 600 мг 2 раза в сутки   | Коррекция доз не требуется ни при почечной недостаточности, ни при гемодиализе   |
| Линкозамиды                                | 600—900 мг 3 раза в сутки   | При почечной или печеночной дисфункции уменьшить дозу или частоту введения линкомицина; при печеночной — дозу или частоту введения клиндамицина  |
| Колистин                                   | 5 мг/кг/сут колистина-основания (75 000 МЕ/кг/сут натрия колистиметата)** внутривенно в 3 введения  | Уменьшить дозу или частоту введения (но не и то, и другое)   |

Примечание. ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг; КК — С<sub>1</sub> креатинина; МЕ — международная единица.

\* — при выраженном холестазах 50 мг нагрузочная доза, далее 25 мг 2 раза в сутки; \*\* — 1 мг натрия колистиметата эквивалентен 12 500 МЕ [66].

### ЛИТЕРАТУРА

- Mouton J. W., Dudley M. N., Cars O., et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2002.— Vol. 19.— P. 355—358.
- Ambrose P. G. J., Owens R. C., Grasela D. // *Med. Clin. N. Am.*— 2000.— Vol. 84.— P. 1431—1446.
- Eagle H., Fleischman R., Musselman A. D. // *Ann. Intern. Med.*— 1950.— Vol. 33.— P. 544—571.
- Goodman L. S., Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.*— NY, 1956.
- Klastersky J., Daneau D., Swings G., et al. // *J. Infect. Dis.*— 1974.— Vol. 129.— P. 187—193.
- Forrest A., Nix D. E., Ballou C. H., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1993.— Vol. 37.— P. 1073—1081.
- Jaffe H. W., Schroeter A. L., Reynolds G. H., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1979.— Vol. 5.— P. 587—591.
- Vogelman B., Gudmundsson S., Leggett J., et al. // *J. Infect. Dis.*— 1988.— Vol. 158.— P. 831—847.
- Van der Poll T. // *Lancet Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 1.— P. 165—174.
- Gosling P., Sanghera K., Dickson G. // *J. Trauma.*— 1994.— Vol. 36.— P. 477—481.
- Conil J. M., Georges B., Lavit M., et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 64.— P. 27—35.
- Roberts J. A., Roberts M. S., Robertson T. A., et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2008.— Vol. 31.— P. 240—244.
- Di Giantomasso D., Bellomo R., May C. N. // *Intens. Care Med.*— 2005.— Vol. 31.— P. 454—462.
- Di Giantomasso D., May C. N., Bellomo R. // *Intens. Care Med.*— 2002.— Vol. 28.— P. 1804—1809.
- Di Giantomasso D., May C. N., Bellomo R. // *Intens. Care Med.*— 2003.— Vol. 29.— P. 1774—1781.
- Herrera-Gutierrez M. E., Seller-Perez G., Banderas-Bravo E., et al. // *Intens. Care Med.*— 2007.— Vol. 33.— P. 1900—1906.
- McNamara P. J., Gibaldi M., Stoeckel K. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1983.— Vol. 25.— P. 407—412.
- McNamara P. J., Gibaldi M., Stoeckel K. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1983.— Vol. 25.— P. 399—405.
- Joynt G. M., Lipman J., Gomersall C. D., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2001.— Vol. 47.— P. 421—429.
- Rohwedder R., Bergan T., Thorsteinsson S. B., et al. // *Chemotherapy.*— 1990.— Vol. 36.— P. 77—84.
- Brogard J. M., Jehl F., Blickle J. F., et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*— 1989.— Vol. 27.— P. 135—140.
- Brogard J. M., Jehl F., Blickle J. F., et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*— 1990.— Vol. 28.— P. 462—470.
- Roberts J. A., Roberts M. S., Robertson T. A., et al. // *Crit. Care Med.*— 2009.— Vol. 37.— P. 926—933.
- Olsen K. M., Rudis M. I., Rebeck J. A., et al. // *Crit. Care Med.*— 2004.— Vol. 32.— P. 1678—1682.
- Vogelman B. S., Craig W. A. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1985.— Vol. 15 (Suppl. A).— P. 37—46.
- Ali M. Z., Goetz M. B. // *Clin. Infect. Dis.*— 1997.— Vol. 24.— P. 796—809.
- Bailey T. C., Little J. R., Littenberg B., et al. // *Ibid.*— P. 786—795.
- Bitner-Glindzic M., Rahman S. // *Br. Med. J.*— 2007.— Vol. 335.— P. 784—785.
- Buijk S. E., Mouton J. W., Gyssens I. C., et al. // *Intens. Care Med.*— 2002.— Vol. 28.— P. 936—942.
- Marik P. E. // *Anaesth. Intens. Care.*— 1993.— Vol. 21.— P. 172—173.
- Triginer C., Izquierdo I., Fernandez R., et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1991.— Vol. 40.— P. 297—302.

32. Tang G. J., Tang J. J., Lin B. S., et al. // *Acta Anaesthesiol. Scand.*— 1999.— Vol. 43.— P. 726—730.
33. McNamara P. J., Gibaldi M., Stoeckel K. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1983.— Vol. 25.— P. 407—412.
34. Lipman J., Wallis S. C., Rickard C. M., et al. // *Intens. Care Med.*— 2001.— Vol. 27.— P. 363—370.
35. Craig W. A. // *Clin. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 26.— P. 1—10.
36. McKinnon P. S., Paladino J. A., Schentag J. J. // *Int. J. Antimicrob. Agents.*— 2008.— Vol. 31.— P. 345—351.
37. Burgess D. S., Waldrep T. P. // *Clin. Ther.*— 2002.— Vol. 24.— P. 1090—1104.
38. Georges B., Conil J. M., Cougot P., et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 43.— P. 360—369.
39. Gomez C. M., Cordingley J. J., Palazzo M. G. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1999.— Vol. 43.— P. 1798—1802.
40. Lodise T. P. Jr., Lomaestro B., Drusano G. L. // *Clin. Infect. Dis.*— 2007.— Vol. 44.— P. 357—363.
41. Novelli A., Adembri C., Livi P., et al. // *Clin. Pharmacokinet.*— 2005.— Vol. 44.— P. 539—549.
42. Li C., Kuti J. L., Nightingale C. H., et al. // *J. Clin. Pharmacol.*— 2006.— Vol. 46.— P. 1171—1178.
43. Lowdin E., Odenholt I., Cars O. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1998.— Vol. 42.— P. 2739—2744.
44. Knudsen J. D., Fuursted K., Raber S., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2000.— Vol. 44.— P. 1247—1254.
45. Rybak M. J. // *Clin. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 42 (Suppl. 1)— P. S35—S39.
46. Wysocki M., Delatour F., Faurisson F., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2001.— Vol. 45.— P. 2460—2467.
47. Rello J., Sole-Violan J., Sa-Borges M., et al. // *Crit. Care Med.*— 2005.— Vol. 33.— P. 1983—1987.
48. Macias W. L., Mueller B. A., Scarim S. K. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1991.— Vol. 50.— P. 688—694.
49. Bauer L. A., Black D. J., Lill J. S. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1998.— Vol. 54.— P. 621—625.
50. Llopis-Salvia P., Jimenez-Torres N. V. // *J. Clin. Pharm. Ther.*— 2006.— Vol. 31.— P. 447—454.
51. Hidayat L. K., Hsu D. I., Quist R., et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2006.— Vol. 166.— P. 2138—2144.
52. Kiser T. H., Hoody D. W., Obritsch M. D., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2006.— Vol. 50.— P. 1937—1945.
53. Preston S. L., Drusano G. L., Berman A. L. // *JAMA.*— 1998.— Vol. 279.— P. 125—129.
54. Forrest A., Nix D. E., Ballow C. H., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1993.— Vol. 37.— P. 1073—1081.
55. Roberts J. A., Kruger P., Paterson D. L., et al. // *Crit. Care Med.*— 2008.— Vol. 36.— P. 2433—2440.
56. Schentag J. J. // *J. Chemother.*— 1999.— Vol. 11.— P. 426—439.
57. MacGowan A. P. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2003.— Vol. 51 (Suppl. 2)— P. 17—25.
58. Craig W. A. // *Infect. Dis. Clin. N. Am.*— 2003.— Vol. 17.— P. 479—501.
59. Buerger C., Plock N., Dehghanyar P., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2006.— Vol. 50.— P. 2455—2463.
60. Meagher A. K., Ambrose P. G., Grasela T. H., et al. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 52.— P. 165—171.
61. Muralidharan G., Micalizzi M., Speth J., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2005.— Vol. 49.— P. 220—229.
62. Petersen P. J., Jacobus N. V., Weiss W. J., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1999.— Vol. 43.— P. 738—744.
63. Mueller S. C., Henkel K. O., Neumann J., et al. // *J. Craniomaxillofac. Surg.*— 1999.— Vol. 27.— P. 172—176.
64. Craig W. A. // *Clin. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 33 (Suppl. 3)— P. S233—S237.
65. Mann H. J., Townsend R. J., Fuhs D. W., et al. // *Clin. Pharm.*— 1987.— Vol. 6.— P. 154—159.
66. Li J., Nation R. L., Turnidge J. D., et al. // *Lancet Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 6.— P. 589—601.
67. Falagas M. E., Kasiakou S. K. // *Clin. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 40.— P. 1333—1341.
68. Thomas J. K., Forrest A., Bhavnani S. M., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 1998.— Vol. 42.— P. 521—527.
69. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., et al. // *Crit. Care Med.*— 2008.— Vol. 36.— P. 1089—1096.

Поступила 18.03.14.

### SPECIFIC FEATURES OF PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTIBACTERIAL DRUGS USED FOR INTENSIVE THERAPY

V. I. Zakharevich

The general principles of the antibacterial drugs pharmacokinetics and pharmacodynamics as well as specific features of their use for managing critically ill patients are described. The antibiotics are divided on hydrophilic and lipophilic depending on their physic and chemical profile. The hydrophilic antibiotics (aminoglycosides,  $\beta$ -lactams, glycopeptides, colistin) pharmacokinetics is susceptible to impact of the pathophysiological processes observed under critical states and resulting in changing of the creatinine volume distribution and clearance to the utmost. The lipophilic antibiotics (fluoroquinolones, macrolides, tigecycline, lincosamides) are not characterized by the volume distribution changing in critically ill patients though their clearance can get changed. The data on the antibacterial drugs pharmacokinetics allows optimize their dosage mode considering the pharmacokinetic variations. Knowledge of the antibacterial drugs pharmacodynamic characteristics and the pharmacokinetics potential changes in critically ill patients allows individualize the dosage mode for each clinical situation. Therapeutic drug monitoring may be performed in order to optimize the therapy efficiency and minimize resistance when certain antibiotics are administered in accordance with individual dosage modes.

**Key words:** pharmacokinetics, critical states, pharmacodynamics, antibiotic, dosage.

#### Адрес для корреспонденции:

Захаревич Василий Иосифович.  
Республиканский научно-практический центр  
детской онкологии, гематологии и иммунологии.  
223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;  
сп. тел. (8-017) 265-42-22.

А. А. СИНЕВИЧ, А. В. СИКОРСКИЙ, А. В. КОПЫТОВ

## КУРИТЕЛЬНЫЕ СМЕСИ: ПОСЛЕДСТВИЯ УПОТРЕБЛЕНИЯ

Солигорская центральная районная больница,  
Белорусский государственный медицинский  
университет

*Изложены основные сведения о клинических эффектах и последствиях употребления курительных смесей. Приведен обзор источников литературы по данной проблеме. Представлена неоднозначность результатов проведенных исследований и освещены основные тенденции научных изысканий по представленной проблеме.*

**Ключевые слова:** курительные смеси, спайсы, синтетические каннабиноиды, зависимость.

Появление в последние годы новых синтетических наркотиков, называемых также «дизайнерские наркотики», широкое распространение интоксикаций, ранее не встречавшихся при приеме «традиционных» наркотических веществ, представляет для врачей определенные трудности, связанные с клинической и лабораторной диагностикой, а также с лечением больных и медицинским освидетельствованием. Клиническая картина наркотического опьянения и отравлений, как правило, отличается от симптомов, вызываемых такими распространенными наркотиками, как героин и каннабиноиды. Химический состав курительных смесей может меняться, что затрудняет как определение их в биологических жидкостях, так и законодательное запрещение их оборота. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе представлено довольно мало сведений о клинике, диагностике и лечении отравлений новыми наркотическими средствами, практически отсутствуют данные о последствиях длительного употребления и синдромах отмены [1].

В данной статье приводится обзор литературы о клинических эффектах и последствиях употребления курительных смесей, определяется актуальность проблемы, изложены перспективы проведения дальнейших научных исследований с учетом национальных особенностей.

Для идентификации соответствующих исследований использовалась комбинация ключевых слов: «курительные смеси», «спайсы», «синтетические каннабиноиды», «курительные миксы», «зависимость».

Долгое время в Европе, а это почти 9 лет с момента массового появления на потребительском рынке курительных смесей, такие вещества, как «Spice Silver», «Spice Gold» и «Spice Diamond», считались безопасными ненаркотическими психотропными соединениями, которые воздействуют на нервную систему человека посредством аромата сжигаемых дурмящих средств. Основными составляющими являлись такие растения, как гавайская роза (*Argyrea nervosa*), голубой лотос (*Nymphaea caerulea*) и шалфей предсказателей (*Salvia divinorum*). Эти растения про-

израстают в основном в тропическом или субтропическом климатическом поясе, что относит их к довольно-таки редким растениям. Однако уже в 2009 г. у властей различных государств вызвало подозрение привыкание человеческого организма к «спайсам». Проведенные исследования показали, что к старым натуральным веществам начали добавлять химические элементы, например, дибензоперан, нафтаиндол и олеамид. По сути, это не что иное, как синтетические наркотики [19]. Пропаганда «спайса» как вещества гласит, что курительные смеси — это не более чем ароматическое и благовонное средство, под действием которого человек испытывает общее или перманентное расслабление, успокоение нервного перевозбуждения.

Клиническая картина опьянения в результате употребления курительных смесей весьма разнообразна и не имеет специфических признаков [14]. Многие из побочных эффектов синтетических каннабиноидов напоминают картину опьянения в результате употребления марихуаны [3]. По некоторым данным, опьянение, вызванное употреблением синтетических каннабиноидов, является более сильным, нежели при употреблении марихуаны, другие авторы свидетельствуют об обратном [10]. Некоторые из таких веществ, как AM-694, HU-210, JWH-015, JWH-018, JWH-019 и JWH-073, обладают более мощным в 66—800 раз эффектом действия по сравнению с тетрагидроканнабинолом [20]. Внешне опьянение курительными смесями может проявляться такими признаками, как тревожность, нарушение координации движений, хаотичность двигательной активности; иногда возникает сонливость, заторможенность; зрачки чаще расширены; речь невнятная, появляется истерический смех; выражена слабость, бледность кожных покровов; тошнота, рвота; внимание привлекается с трудом; при наличии галлюцинаторных расстройств — человек озирается, прислушивается, поведение его не адекватно обстановке [19]. Если говорить о психотических проявлениях, то это, как правило, нарушения восприятия: слуховые и зрительные галлюцинации, искажение чувства времени (чаще возникает ощущение, что временные интервалы повторяются, время останавливается или замедляется). Возникает ощущение утраты контроля над телодвижениями, страх смерти, паника [14].

Клиника острого отравления в целом имеет сходство с отравлением природными каннабиноидами (марихуана, гашиш), однако в ряде случаев наблюдаются более тяжелые проявления. В токсикологическом отделении Тюменской областной клинической больницы при ведении 29 больных (27 мужчин и 2 женщины, средний возраст 21 год, средняя экспозиция 1,6 ч) выделялись следующие отдельные симптомы (таблица) [1].

Тревога является одним из основных симптомов, возникающих в результате острой интоксикации синтетическими каннабиноидами, которая проходит спустя 1—2 ч после их употребления [8]. По данным американской ассоциации по контролю за токсическими



### Клинические симптомы острого отравления синтетическими каннабиоидами

| Симптом                                | Количество случаев |      |
|--|--------------------|------|
|  | абс.               | %    |
| Бледность кожи                         | 28                 | 96,6 |
| Слабость                               | 22                 | 75,9 |
| Тахикардия                             | 22                 | 75,9 |
| Инъекция склер                         | 20                 | 69,0 |
| Головокружение                         | 15                 | 51,7 |
| Сужение зрачка                         | 15                 | 51,7 |
| Ослабление фотореакции                 | 15                 | 51,7 |
| Оглушение, недоступность контакту      | 14                 | 48,3 |
| Беспокойство                           | 8                  | 27,6 |
| Чувство страха                         | 7                  | 24,1 |
| Дезориентация                          | 6                  | 20,7 |
| Галлюцинации                           | 5                  | 17,2 |
| Сердцебиение                           | 4                  | 13,8 |
| Возбуждение                            | 4                  | 13,8 |
| Гипертензия ( АД сист. >140 мм рт. ст) | 4                  | 13,8 |
| Расширение зрачка                      | 3                  | 10,3 |
| Судороги                               | 3                  | 10,3 |
| Сухость во рту                         | 2                  | 6,9  |
| Гипотензия ( АД сист. <140 мм рт. ст)  | 1                  | 3,4  |

веществами и ядами, в 2011 г. было зарегистрировано 6959 обращений, связанных с отравлениями в результате употребления курительных смесей, что почти в 2,4 раза превышает количество обращений в 2010 г. Эти смеси являются относительно новыми, и врачи не всегда сразу понимают, что происходит с людьми, которые поступают по скорой помощи после их употребления [22].

В настоящее время влияние синтетических каннабиноидов на организм человека изучено недостаточно. Хотя их действие на психику аналогично влиянию тетрагидроканнабинола, нет оснований быть уверенным в том, что риски, связанные с их употреблением, сравнимы с рисками при употреблении тетрагидроканнабинола.

Так, передозировка полного агониста каннабиноидных рецепторов может быть более опасной, чем передозировка частичного агониста, каковым является тетрагидроканнабинол [6]. Отсутствуют исследования о последствиях использования курительных смесей, что значительно затрудняет соответствующую диагностику и лечение специфических индуцированных побочных эффектов. Риск канцерогенности, вызванный вдыханием дыма, содержащего эти вещества, также не был оценен [6]. Отсутствуют также достоверные данные относительно механизма действия курительных смесей на организм человека [20]. Существует предположение, что синтетические каннабиноиды образуют достаточно тесную связь с каннабиноидными рецепторами сразу двух типов (в отличие от растительной марихуаны, которая связывает только один тип каннабиноидных рецепторов). Первый тип каннабиноидных рецепторов С1 локализуется в основном в головном и спинном мозге и принимает участие в регуляции процессов, отвечающих за движения, память (страдает преимущественно оперативная и кратковременная память), формирова-

ние эмоций, болевую чувствительность, а также вегетативные функции организма. Второй тип каннабиноидных рецепторов С2 локализован в клетках иммунной и репродуктивной систем человеческого организма. Воздействие синтетических наркотических веществ на каннабиноидные рецепторы второго типа (С2) снижает иммунитет человека. Почти у всех употребляющих появляются грибковые стоматиты. Часто возникают высыпания разного происхождения, долгое время не заживают простые царапины. Помимо этого, у женщин нарушается менструальный цикл и фертильная активность у мужчин (на головке у сперматозоида располагаются четыре каннабиноидных рецептора, а яйцеклетка после проникновения первого сперматозоида начинает выбрасывать каннабиноидоподобные цитокины, дезориентирующие остальные сперматозоиды) [15].

По данным Европейского центра мониторинга наркотиков и наркомании, отмечается развитие толерантности к некоторым синтетическим каннабиоидам, входящим в состав курительных смесей. Это вызывает обеспокоенность, поскольку потребители могут быть подвержены риску развития зависимости [21]. В исследовании, проведенном в Великобритании, описано состояние отмены после употребления курительной смеси «Spice Gold». Результаты данного исследования были подтверждены в Новой Зеландии. Симптомы абстиненции включают в себя: паранойю, тревогу, панические атаки (наблюдающиеся и в трезвом состоянии), расстройства памяти, нарушения концентрации внимания, спутанность сознания, дезориентацию, страх смерти, тахикардию, расстройство сна, затрудненное дыхание, запоры, тошноту, снижение аппетита, потерю веса [11]. Внутреннее беспокойство и обильное потоотделение являются одними из первых симптомов, наблюдаемых врачами после прекращения употребления курительных смесей. Затем появляются сильная тяга к веществу, ночные кошмары, тремор, головная боль, сердцебиение, тошнота и рвота, что отличается от симптомов отмены при употреблении марихуаны [4]. Кроме состояния отмены, диагноз зависимости подтверждается продолжением приема вещества, несмотря на негативные последствия; прогрессирующим забвением других интересов и удовольствий, кроме его употребления; все больше времени посвящается добытию, приему и восстановлению после приема вещества.

Условно последствия употребления курительных смесей можно разделить на 3 типа реакций: местные, центральные и токсические. *Местные реакции* возникают в результате непосредственного воздействия дыма на слизистые оболочки дыхательных путей при употреблении курительных смесей. Как следствие продолжительного вдыхания дыма возникают осиплость голоса, кашель, слезотечение. Возможно развитие хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей: ларингиты, бронхиты, фарингиты. Не исключено развитие злокачественных опухолей бронхов, гортани, глотки и ротовой полости [17].

Воздействие компонентов дыма курительных смесей на *центральную нервную систему* зависит от состава смеси. Реакции весьма многообразны: эйфория, беспричинный смех или плач, нарушение способности сосредотачиваться, ориентироваться в пространстве, галлюцинаторные переживания, полная потеря контроля над собственными действиями. Все эти реакции уже сами по себе несут угрозу жизни человека. В последнее время распространены случаи, когда подростки, находясь в состоянии наркотического опьянения, вызванного употреблением курительных смесей, выбрасывались из окна [18]. Связь между употреблением каннабиноидов и развитием психотических нарушений известна, хотя и не установлено, связано ли злоупотребление веществом с возникновением психотических расстройств или является его следствием [2]. Регулярное употребление каннабиноидов, как полагают, увеличивает риск развития психотических расстройств и усугубляет течение психических болезней. С другой стороны, пациенты употребляют каннабиноиды для уменьшения выраженности негативной симптоматики при шизофрении или побочных эффектов антипсихотических препаратов. Недостаточно данных о влиянии синтетических каннабиноидов на психическое состояние человека, отсутствуют достоверные клинические исследования по данному вопросу, однако все большее число пользователей интернет-форумов сообщают о возникновении психотических симптомов после употребления курительной смеси. Исследования, проведенные новозеландскими учеными, позволяют предположить, что употребление курительных смесей, содержащих в своем составе JWH-018, способно вызывать психозы у лиц с наследственной предрасположенностью [7]. Более того, после хронического (8 мес) ежедневного использования курительные смеси могут вызывать серьезные когнитивные нарушения [11]. Систематическое употребление данных смесей вызывает необратимые процессы: снижается внимание, ухудшается память, замедляется мыслительная деятельность, появляется склонность к депрессиям, что может привести человека к тяжелой инвалидности по психическому заболеванию [18]. Описано состояние беспокойства и сниженного настроения во время ремиссии после длительного употребления курительных смесей [11].

*Токсические реакции* проявляются такими расстройствами желудочно-кишечного тракта, как тошнота, многократная рвота, со стороны сердечно-сосудистой системы — тахикардия, перепады артериального давления, боли в груди. Ишемия сердца является одним из самых опасных последствий употребления курительной смеси [5]. На фоне длительного приема отмечается гипокалиемия, гипергликемия, ацидоз, повышение температуры тела, мидриаз [9].

Описано много летальных исходов в результате употребления курительных смесей. Так, молодой уфимец скончался в новогоднюю ночь от сердечного

приступа вскоре после того, как покурил сигарету с модной среди молодежи аромасмесью [16]. В США два подростка умерли после приема смеси под названием «K2». Один — из-за ишемии сердца [23], другой — покончил жизнь самоубийством из-за невыносимого чувства страха [24]. В Колорадо описаны 3 случая смерти, связанные с употреблением курительных смесей [22]. За 9 мес 2013 г. в Беларуси зафиксировано 6 летальных исходов из-за употребления «спайсов». Еще 652 человека доставлены в больницы для оказания медицинской помощи [12].

Последствия употребления курительных смесей показывают, что синтетические каннабиноиды, содержащиеся в их составе, оказывают крайне негативное влияние на организм человека. Злоупотребление наркотиками создает серьезную, постоянную угрозу жизни, здоровью и достоинству миллионов людей, способную разрушить генофонд наций, подорвать фундаментальные основы общества и государства. С принятием «антимакового» декрета в Беларуси резко снизился оборот опиума, зато равнозначно вырос поток «спайсов». Начальник управления по наркоконтролю и противодействию торговле людьми МВД считает, что еще несколько месяцев потребление «спайсов» будет расти, но потом пойдет на снижение. Пока же курительные смеси составляют почти 69% от рынка всех наркотических веществ в Беларуси против прежних 8% [13].

Таким образом, на основании полученной доступной информации по изучению последствий употребления курительных смесей было установлено, что эта проблема широко распространена во всем мире; курительные смеси представляют потенциальную опасность для человека, воздействуя практически на все органы и системы, вызывая необратимые изменения; при длительном употреблении повышается толерантность и формируется зависимость от курительных смесей; «спайсы» занимают 1-е место на рынке среди всех наркотических веществ в Республике Беларусь.

Учитывая информацию, полученную по данному вопросу, и актуальность проблемы курительных смесей во всем мире и в Республике Беларусь, необходимо проведение более углубленных научных исследований по данной проблеме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляевский А. Острые отравления новыми синтетическими наркотиками психостимулирующего действия: Информ. письмо для врачей.— М., 2011.
2. Arseneault L., Cannon M., Poulton R., et al. // *BMJ*.— 2002.— Vol. 325.— P. 1212—1213.
3. Auwarter V., Dresen S., Weinmann W., et al. // *J. Mass Spectrom.*— 2009.— Vol. 44, № 5.— P. 832—837.
4. Budney A. J., Hughes J. R. // *Curr. Opin. Psychiatr.*— 2006.— Vol. 19.— P. 233—238.
5. Canning J. C., Ruha A.-M., Pierce R., et al. // *Clin. Toxicol.*— 2010.— Vol. 48.— P. 618.
6. EMCDDA *Understanding the «Spice» Phenomenon.*— Lisbon, 2009.
7. Every-Palmer S. // *Drug Alcohol Depend.*— 2011.— Vol. 117.— P. 152—157.

8. Schneir A. B., Cullen J., Ly B. T. // *J. Emerg. Med.*— 2011.— Vol. 40.— P. 296—299.
9. Seely K. A., Prather P. L., James L. P., Moran J. H. // *Mol. Interv.*— 2011.— Vol. 11.— P. 36—51.
10. Vardakou I., Pistos C., Spiliopoulou C. // *Toxicol. Lett.*— 2010.— Vol. 197, № 3.— P. 157—162.
11. Zimmermann U. S., Winkelmann P. R., Pilhatsch M., et al. // *Dtsch. Arztebl. Int.*— 2009.— Bd 106, № 27.— S. 464—467.
12. [Электронный ресурс] БЕЛТА/2014 — <http://news.tut.by/society/383314.html>.
13. [Электронный ресурс] Ивинская Д./2014 — <http://belnovosti.by/society/22193-posle-prinjatija-lantimakovogor-dekreta-narkopynok-belarusi-pereshel-na-kuritelnye-smesi.html>.
14. [Электронный ресурс] Кировский обл. наркол. диспансер.— <http://www.medkirov.ru>.
15. [Электронный ресурс] Наркол. реабилит. центр.— <http://www.bazoy.ru/articles/65-salts.html>.
16. [Электронный ресурс] Рос. газета /RG.RU.— <http://www.rg.ru/2010/01/21/reg-bashkortostan/smesi.html>.
17. [Электронный ресурс] Содружество / Наркол. реабилит. центр — <http://www.xn-b1aaeebd6cccepqdfpei4d.xn--p1ai/index.php/services/jvh>.
18. [Электронный ресурс] Томский обл. наркол. диспансер / ОГБУЗ — каннабиноидных рецепторов.— <http://www.narkolog.tomsk.ru>.
19. [Электронный ресурс] Удмуртский республиканский наркол. диспансер 2013.— [http://www.mdmzur.ru/press\\_center/relatives\\_friends/205](http://www.mdmzur.ru/press_center/relatives_friends/205).
20. [Электронный ресурс] *Addiction Blog* 2013 — <http://www.drug-addiction-blog.org/how-does-spice-work>.
21. [Электронный ресурс] Alcohol Drug Association — <http://www.alcoholdrug-help.org.nz/a-to-z-of-drugs/synthetic-cannabis/tolerance-and-dependance>.
22. [Электронный ресурс] Carollo K. / March 19, 2012 <http://www.abcnews.go.com/Health/fake-pot-sending-increasing-number-kids-er/story?id=15940721>.
23. [Электронный ресурс] Fisher W.G. Inhaled Incense «K2» May Cause Heart Damage. Available at: <http://www.drwes.blogspot.com/2010/08/inhaled-incense-k2-may-cause-heart.html>? [accessed June 2, 2011].
24. [Электронный ресурс] Gay M. Synthetic Marijuana Spurs State Bans. In *The New York Times*, July 10. Available at: <http://www.nytimes.com/2010/07/11/us/11k2.html>[accessed April 3, 2011].

Поступила 02.04.14.

#### SMOKING BLENDS: IMPLICATIONS OF USING

A. A. Sinevich, A. V. Sikorsky, A. V. Kopytov

The basic information about the clinical effects and implications of using smoking mixtures is presented. The literature sources on this problem are reviewed. The outcomes of studies dedicated to the problem are shown to vary. The major trends in the scientific research in the area are elucidated.

**Key words:** smoking blends, spices, synthetic cannabinoids, drug dependence.

#### Адрес для корреспонденции:

Копытов Андрей Васильевич.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220053, г. Минск, Долгиновский тракт, 152; сл. тел. (8-017) 289-81-20.

### ФИТОТЕРАПИЯ В НАУЧНОЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Использование фитотерапии в лечении урологических заболеваний / Н. И. Доста [и др.] // *Мед. знания.*— 2012.— № 2.— С. 2—4.— Библиогр.: 6 назв.

**Коноплева М. М.** Фармакогнозия: природные биологически активные вещества: Учеб. пособие / М. М. Коноплева; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. мед. ун-т.— 4-е изд., доп.— Витебск: [ВГМУ], 2013.— 407 с. (Шифр 593498).

**Короваев В. М.** Созидание здоровья и активного долголетия. Инновационная фитотерапия в новой медицинской технологии: для пациентов и врачей / В. М. Короваев.— СПб., 2013.— 95 с. (Новое в медицине). (Шифр 594038).

**Корсун В. Ф.** Геммотерапия (лечение эмбриональными тканями растений) / В. Ф. Корсун, В. Царан, Е. В. Корсун // *Практ. фитотерапия.*— 2013.— № 3.— С. 4—97.

**Корсун В. Ф.** История фитотерапии в Беларуси / В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун, М. А. Малышко.— М.; Минск, 2012.— 156 с. (Шифр 588276).

**Корсун В. Ф.** Фитооздоровление больных с детским церебральным параличом: Пособие / В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун; Рос. ун-т дружбы народов.— Минск: Медисонт, 2013.— 176 с. (Шифр 590700).

**Кузнецова И. В.** Растительные лекарственные средства на основе экстракта цимицифуги как безопасная альтернатива в коррекции менопаузальных симптомов / И. В. Кузнецова // *Гинекология.*— 2014.— Т. 16, № 4.— С. 34—38.— Библиогр.: 59 назв.

Лекарственные растения в психоневрологии: Рук. по клинич. фитотерапии / В. Ф. Корсун [и др.].— [2-е изд.].— М., 2012.— 468 с. (Шифр 588735).

**Морозова И. М.** Лекарственные растения: Метод. рекомендации / И. М. Морозова, И. М. Морозов.— Витебск: ВГУ им. П. М. Машерова, 2013.— 47 с. (Шифр 591525).



П. М. БЫЧКОВСКИЙ, А. И. ШМАК, М. Ю. РЕВТОВИЧ,  
Т. Л. ЮРКШТОВИЧ, С. А. КРАСНЫЙ, С. О. СОЛОМЕВИЧ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРИММОБИЛИЗОВАННЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ БРЮШИНЫ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии  
им. Н. Н. Александрова Минздрава  
Республики Беларусь,  
НИИ физико-химических проблем  
Белорусского государственного университета

*Обзор посвящен биологически совместимым полимерам, которые могут быть использованы в качестве носителей для пролонгации действия химиопрепаратов, вводимых интраперитонеально. Обсуждается накопленный к данному времени опыт и перспективы их дальнейшего применения при интраперитонеальной химиотерапии.*

**Ключевые слова:** диссеминация опухоли, брюшная полость, полимериммобилизованные химиопрепараты.

Диссеминация опухоли по брюшной полости является признаком далеко зашедшего опухолевого процесса. В тактическом отношении пациенты с данной патологией являются наиболее трудной категорией, поскольку в настоящее время отсутствуют действительно эффективные методы лечения лиц с диссеминированным поражением брюшины различной этиологии. Крайне неблагоприятную в прогностическом отношении группу составляют пациенты, страдающие раком желудка с диссеминированным поражением брюшины, поскольку даже при полном хирургическом удалении всех видимых диссеминатов ни один из пациентов не переживает двухлетний период наблюдения [1, 2], несмотря на проведение адъювантного химиолучевого лечения [3]. По данным исследования EVOCAPE-1, медиана общей выживаемости пациентов с перитонеальным канцероматозом составляет 3,1 мес, средняя общая продолжительность жизни — 6 мес [4].

Неудовлетворительные результаты лечения пациентов с данной патологией при использовании системной химиотерапии обусловлены, с одной стороны, плохим проникновением химиопрепаратов через гематоперитонеальный барьер [5], с другой — недостаточной васкуляризацией диссеминатов, которая препятствует попаданию химиопрепарата из системного кровотока к диссеминатам [6]. Логично предположить, что увеличение дозировки цитостатика при проведении системной химиотерапии приведет к повышению эффективности лечения перитонеального канцероматоза [7], однако, как показывает практика, использование высоких доз цитостатиков при системной химиотерапии чаще вызывает тяжелые побочные

эффекты [8]. В то же время высокие интраперитонеальные концентрации цитостатика не приводят к развитию системных побочных эффектов [9] благодаря наличию все того же гематоперитонеального барьера, препятствующего проникновению химиопрепарата из системного кровотока в полость брюшины и наоборот.

В настоящее время в литературе обсуждаются различные варианты интраперитонеальной химиотерапии как способа профилактики и лечения канцероматоза. Первые результаты использования внутрибрюшной химиотерапии являются обнадеживающими [10, 11], однако свидетельствуют о недостаточной эффективности данной методики ввиду кратковременного противоопухолевого эффекта вводимого таким путем химиопрепарата. Основной составляющей эффективного использования интраперитонеальной химиотерапии является пролонгированный характер действия химиопрепаратов, вводимых в брюшную полость [12]. Несмотря на достаточно большой опыт проведения интраперитонеальной химиотерапии в мире, окончательно не решены вопросы пролонгации противоопухолевого действия химиопрепаратов, вводимых в брюшную полость.

Дело в том, что практически все применяемые в медицинской практике противоопухолевые лекарственные средства имеют ряд недостатков, к которым прежде всего следует отнести высокую токсичность, быстрое исчезновение из крови при внутривенном введении, а также низкую устойчивость в воде и водных растворах.

С целью пролонгации противоопухолевой активности интраперитонеально вводимых химиопрепаратов предложены следующие методы: использование подкожных резервуаров для длительного поступления препаратов в брюшную полость [13]; интраперитонеальное введение гранул активированного угля, импрегнированных митомицином С [14].

Одним из перспективных направлений пролонгирования противоопухолевой активности химиопрепаратов, вводимых в брюшную полость, является создание комбинированных препаратов на основе биodeградируемых гелей. Такие лекарственные формы, получаемые иммобилизацией цитостатиков к полимерам, способствуют увеличению терапевтического эффекта и снижению проявления токсического, обеспечивают целенаправленную доставку противоопухолевого вещества к пораженному органу. Гель-полимер в таких комбинированных препаратах выступает в качестве носителя лекарственного вещества и обеспечивает пролонгированный релиз химиопрепарата при введении его в брюшную полость, что создает предпосылки для повышения эффективности интраперитонеальной химиотерапии. К потенциальной матрице предъявляются жесткие требования: отсутствие токсичности, способность к биodeградации и связыванию с препаратом, пролонгированное высвобождение действующего вещества в неизменном виде, отсутствие собственной биологической активности.

А. В. Бойко и соавт. сообщили о создании новых полимерных материалов, представляющих собой композицию биополимеров натрия альгината или натрия альгината и хитозана, на текстильной («Колетекс») и гидрогелевой («Колегель») основе [15]. Авторы отметили положительный эффект использования комбинации «Колетекса» и «Колегеля» с 5-фторурацилом и метронидазолом при опухолях различных локализаций (злокачественные опухоли полости рта, рак молочной железы и др.), однако не сообщается о возможностях интраперитонеального применения указанных комбинированных препаратов для лечения диссеминированных поражений брюшины.

На сегодняшний день сведения в литературе об использовании композитных субстанций, аналогичных упомянутым выше, при интраперитонеальной химиотерапии диссеминированных поражений брюшины единичны и носят в основном экспериментальный характер.

Потенциальная матрица (полимер) должна обладать способностью к биодegradации. Однако некоторые из предлагаемых и используемых для интраперитонеальной химиотерапии гелей, в частности промышленно выпускаемый «Pluronic», не являются биодegradуемыми, что ограничивает их широкое применение. «Pluronic F127» представляет собой блок-сополимер этиленоксида (ЭО) и пропиленоксида (ПО), он агрегирует в водном растворе с образованием мицелл, гидрофобное ядро которых состоит из звеньев ПО, а гидрофильная поверхность — из звеньев ЭО (рис. 1) [16].

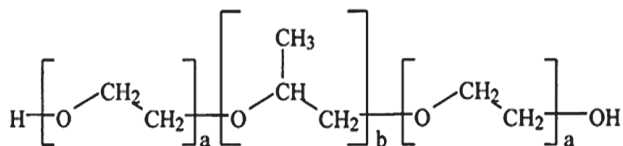


Рис. 1. Химическая структура геля «Pluronic F127»

Сообщается, что использование липосомального паклитаксела (ПТХ), диспергированного в 18% геле «Pluronic F127», сопровождалось большей цитотоксичностью в отношении клеточной линии KB при раке полости рта (American Type Culture Collection) по сравнению с применением липосомального ПТХ. Так, уменьшение жизнеспособности клеток линии KB через 24, 48, 72 ч инкубации составило при добавлении в культуру липосомального ПТХ 79,4%, 59,7%, 22,0% соответственно, а при использовании липосомального ПТХ, диспергированного в 18% геле «Pluronic F127», — соответственно 43,5%, 30,7%, 11,6% ( $P < 0,01$ ). При этом использование данного геля сопровождается пролонгацией релиза, а следовательно, и противоопухоле-

вым действием комбинации данного геля с химиопрепаратом. Так, при изучении высвобождения методом с использованием диализной мембраны было показано, что в течение 12 ч происходит 100% проникновение растворенного в фосфатном буферном растворе препарата через мембрану, при этом из липосомальной формы препарата за аналогичный период времени высвобождается около 50% ПТХ, из гидрогелевой — 40%, из липосом, диспергированных в 18% геле F127, — 30%. Исследование высвобождения безмембранным методом показало, что около 95% ПТХ высвобождается из 18% геля «Pluronic F127» за 8 ч, из липосом, диспергированных в геле, — за 13 ч. При этом в процессе высвобождения для обеих форм в течение 14 ч происходит полное растворение геля.

Отмечается, что применение «Pluronic F127» сопровождается рядом побочных эффектов. В частности установлено, что он способен вызывать повышение уровня триглицеридов и холестерина [17], кроме того, ввиду его быстрого разрушения время пребывания данного геля в организме *in vivo* ограничивается несколькими часами. Это явилось основанием для синтеза биодegradуемых аналогов геля «Pluronic».

Так, Y. Wang и соавт. сообщили о применении нового гидрогелевого препарата пролонгированного действия с иммобилизованным 5-фторурацилом для лечения экспериментального канцероматоза колоректального происхождения, смоделированного с помощью клеточной линии СТ26 [18]. В качестве полимера-носителя использовали триблок-сополимер, схема синтеза которого приведена на рис. 2.

Включение биодegradуемых и гидрофобных блоков в скелет молекулы «Pluronic»-сополимера имело своим следствием снижение макромолекулярного веса продуктов дегradации и обеспечило более легкую их элиминацию из организма, а также способность длительно (до 5 сут) находиться в организме при интраперитонеальном введении. Авторы отметили пролон-

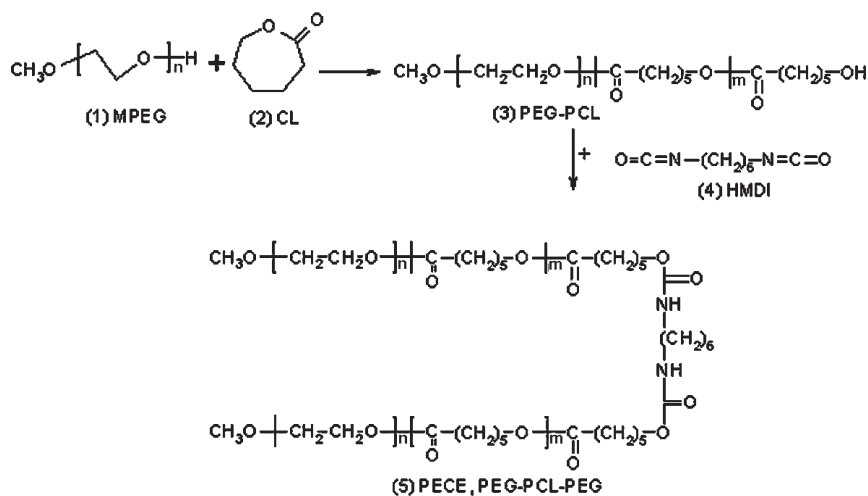


Рис. 2. Получение триблок-сополимера:  $\epsilon$ -капролактон (2) использовали в качестве инициатора сополимеризации с метиловым эфиром полиэтиленгликоля (1), при этом образовывался диблок-сополимер PEG-PCL (3), который затем сшивали гексаметилендиизоцианатом (4) с образованием триблок-сополимера PEG-PCL-PEG (5) (обозначен как PECE)

гированный релиз препарата из комплекса с триблок-сополимером PECE, при этом процент высвобождения 5-фторурацила из комплекса с полимером был несколько больше с уменьшением соотношения полимер:5-фторурацил. Так, установлено, что из 200 мкл геля триблок-сополимера PECE, содержащего 0,5 мг и 1,0 мг 5-фторурацила, выделение последнего из образованного комплекса было несколько больше при меньшей его концентрации и составило соответственно в течение 1-го часа 26,2% и 19,8%, в течение суток — 82,9% и 65,8%, в течение 7 сут — 92% и 80%. Появление новых свойств полимера-носителя положительно сказалось на противоопухолевом действии комплексного препарата в эксперименте. Использование триблок-сополимера PECE сопровождалось достоверным уменьшением количества опухолевых узлов в брюшной полости экспериментальных животных с  $20,2 \pm 10,08$  в контрольной группе до  $5,3 \pm 4,04$  в группе, где применяли комплексный препарат, в то же время достоверных различий в количестве опухолевых узлов, характеризующих степень выраженности канцероматоза в брюшной полости, при использовании инъекционной формы 5-фторурацила и гидрогеля по сравнению с контрольной группой авторами отмечено не было. Также выявлен дозозависимый эффект при использовании различных доз 5-фторурацила. У 42,5% животных, у которых применяли комплексный препарат, опухолевые узлы не обнаружены.

О положительных результатах использования комбинации триблок-сополимера PEG-PCL-PEG и доксорубина сообщили С. Y. Gong и соавт. [19]. Отмечено, что использование комбинированного средства обеспечивало пролонгированный релиз химиопрепарата в течение 48 ч с момента введения его в брюшную полость экспериментального животного.

Перспективным для интраперитонеального применения представляется биodeградируемый желатиновый гидрогель, полученный путем сшивания желатина глутаровым альдегидом. М. Konishi и соавт. использовали его для иммобилизации цисплатина [20]. Внутриопухолевое введение данного препарата позволило ингибировать рост клеток Meth-AR-1, при этом противоопухолевое действие оказалось более выраженным у полимериммобилизованной формы цисплатина по сравнению с инъекционной.

Другим вариантом использования биodeградируемого желатинового гидрогеля для интраперитонеальной химиотерапии является применение комбинации его с этилендиаминприсоединенной каталазой (ЭД-каталаза) [21]. Констатируется пролонгированный противоопухолевый эффект комбинированного препарата — более 10% полимера оставалось в брюшной полости через 14 сут после его имплантации. Также было отмечено, что он оказывал более выраженное ингибирующее влияние на интраперитонеальный рост толстокишечной аденокарци-

номы colon26/Luc, что было подтверждено как данными люциферазного теста (клетки линии colon26/Luc экспрессируют люциферазу, при торможении роста экспрессия последней уменьшается), так и статистически достоверным увеличением продолжительности жизни животных.

Таким образом, интраперитонеальное введение полимериммобилизованных химиопрепаратов имеет несомненные преимущества по сравнению с интраперитонеальным применением обычных форм химиопрепаратов, предназначенных для парентерального введения. Помимо упомянутого выше пролонгированного релиза химиопрепаратов, обеспечивающего более эффективное противоопухолевое действие за счет увеличения их экспозиции в брюшной полости, большинство используемых полимеров обладают противоспаечной активностью [22]. Одним из недостатков применения интраперитонеально вводимых полимеров является невозможность их гомогенного распределения в брюшной полости [23]. Полимеры, обладающие более низкой вязкостью, хотя и обеспечивают более гомогенное распределение препарата в брюшной полости, к сожалению, не способны длительно там оставаться из-за самопроизвольного выделения по дренажам, установленным во время операции. В то же время полимеры, обладающие высокой вязкостью, хотя и обеспечивают пролонгированный релиз химиопрепарата, создавая интраперитонеальное депо последнего, не позволяют гомогенно распределить химиопрепарат в брюшной полости. В этой связи разработка термочувствительных гидрогелей, представляющих собой жидкость при комнатной температуре и повышающих свою вязкость при введении их в полость тела, представляется актуальной [24]. В литературе имеются единичные сообщения об использовании таких термочувствительных полимеров для интраперитонеальной химиотерапии. О преимуществах химиопрепаратов, иммобилизованных на термочувствительных полимерах, сообщили J. Yu и соавт. [25]. После сравнительной оценки влияния водного раствора РТХ (15 мг/кг) и комплексного препарата, включающего помимо РТХ термочувствительный полимер — поли(органофосфазен) (рис. 3), на имплантированную интраперитонеально культуру клеток аденокарциномы желудка HSC44Luc авторы отметили более выраженную противоопухолевую активность последнего. При использовании того же полимера с иммобилизованным на нем доксорубином

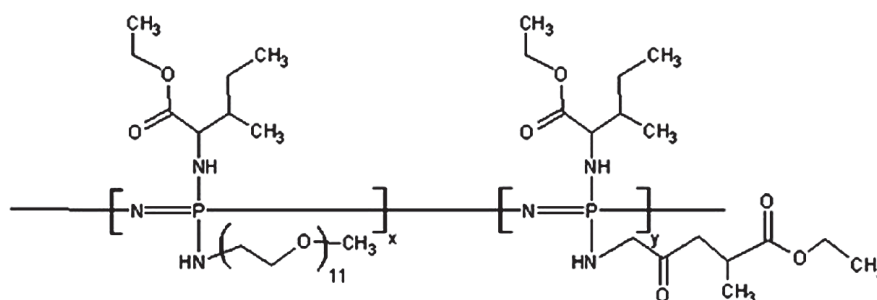


Рис. 3. Химическая формула поли(органофосфазена)



G. D. Kang и соавт. [26] констатировали продолжающийся в течение приблизительно 30 сут релиз доксорубицина и положительный противоопухолевый эффект в отношении клеточной линии мышиных лимфоцитов P388D1.

Помимо более выраженного собственно цитотоксического и цитостатического действия полимеримобилизованных форм химиопрепаратов при интраперитонеальном применении, описана их способность индуцировать апоптоз опухолевых клеток в периферических частях диссеминатов. По данным T. Kamei и соавт., такими свойствами обладает полимеримобилизованный РТХ [27]. Авторы отмечают, что апоптоз также наблюдался после внутривенного использования РТХ, однако клеток с явлениями апоптоза было намного меньше, чем при интраперитонеальном его введении в комбинации с полимером. Способность индуцировать апоптоз за счет пролонгации противоопухолевой активности интраперитонеально вводимых химиопрепаратов является дополнительным преимуществом интраперитонеальной химиотерапии с использованием полимеримобилизованных химиопрепаратов. По мнению H. J. Kuh и соавт., эффект апоптоза облегчает пенетрацию препарата в более глубокие слои диссемината, что делает проводимую терапию более результативной [28]. Эффект индукции апоптоза в опухолевых клетках диссеминатов описан при интраперитонеальном введении наночастиц РТХ, иммобилизованных на водорастворимом амфифильном полимере РМВ-30W, представляющем собой сополимер 2-метакрилоксиэтил фосфорилхолина и н-бутил метакрилата (рис. 4).

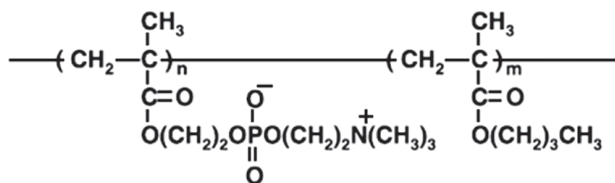


Рис. 4. Водорастворимый амфифильный полимер РМВ-30W

На модели перитонеальной диссеминации с использованием клеточной линии МKN45P описана способность наночастиц РТХ, иммобилизованных на том же полимере и введенных внутрибрюшинно, накапливаться в периферических относительно слабоваскуляризованных частях диссемината [29]. Последнее немаловажно для достижения оптимального противоопухолевого эффекта химиотерапии, поскольку, как известно, диссеминаты плохо васкуляризованы, что объясняет недостаточную эффективность системной химиотерапии при лечении диссеминированных поражений брюшины [6]. D. Soma и соавт. отметили, что способность накапливаться в диссеминатах зависит от используемого для иммобилизации препарата полимера [29]. Так, лучшая пенетрирующая способность отмечена у наночастиц РТХ, иммобилизованных на полимере РМВ-30W, по сравнению с РТХ, растворенным в растворителе «Cremophor EL»,

представляющем собой смесь полиоксиэтилированного касторового масла и дегидратированного этанола. При использовании водорастворимого амфифильного полимера РМВ-30W авторы отметили достоверное уменьшение количества и массы итраперитонеальных опухолевых узлов, увеличение продолжительности жизни животных в эксперименте. Кроме того, концентрация РТХ в перитонеальных диссеминатах через 3, 12, 24 ч достоверно превышала таковую при использовании РТХ, растворенного в растворителе «Cremophor EL».

Среди полимеров медицинского назначения особое место занимают природные полисахариды, прежде всего эфиры декстрана и крахмала, что обусловлено следующими причинами:

— декстран и крахмал являются биосовместимыми полисахаридами, обладают приемлемой скоростью биodeградации, относятся к классу малотоксичных веществ;

— декстран играет важную роль в биохимических процессах, поскольку обеспечивает стабильность пространственной и химической структуры биомолекул (протеины, липиды), препятствует агрегации опухолевых клеток;

— по химической природе декстран и крахмал являются полиатомными спиртами, химические превращения которых происходят в основном за счет модификации их гидроксильных групп, что позволяет производить целенаправленную модификацию свойств этих полисахаридов.

Декстран является водорастворимым полисахаридом и состоит из молекул, содержащих остатки D-глюкозы, связанные преимущественно  $\alpha$ -1,6-D-глюкозидной связью, в значительно меньшей степени связями  $\alpha$ -1,2 и  $\alpha$ -1,3. Возрастающий интерес к синтезу и изучению физико-химических свойств гидрогелей на основе физически и химически сшитых декстрана и его производных (метакрилат, гидроксиэтилметакрилат, олиголактаты декстрана и др.) обусловлен возможностью использования их в фармакологии в качестве полимеров-носителей для иммобилизации и контролируемого выделения лекарственных веществ, в том числе протеинов [30—32].

В НИИ физико-химических проблем БГУ в качестве гелеобразующего компонента для последующей комбинации его с химиопрепаратом получен декстрана фосфат (ДФ), сочетающий способность к образованию с вводимым в его состав химиопрепаратом ионной и донорно-акцепторных связей с низкой токсичностью, способностью к биodeградации без воспалительной реакции. В качестве химиопрепарата для внутриполостной химиотерапии использовали проспидин. Фосфорилирование декстрана проводили ортофосфорной кислотой в расплаве мочевины при весовом соотношении декстран: $\text{:H}_3\text{PO}_4\text{:}(\text{NH}_2)_2\text{CO}$ =1:0,44:1,49, остаточном давлении 0,05—0,5 атм и температуре 125°C [33]. Набухшие в воде гидрогели ДФ представляли собой суспензию микрогелей, размер которых находился в пределах от 0,05 до 150 мкм. Максимальное объемное содер-

жание (25—42%) соответствовало частицам с размерами 20—50 мкм, 90% — менее 100 мкм.

Подтверждением наличия в составе ДФ фосфорно-кислых и карбаматных групп являлись результаты элементного анализа, потенциометрического титрования и данные ИК-спектроскопии [33, 34]. Химическая структура ДФ представлена на рис. 5.

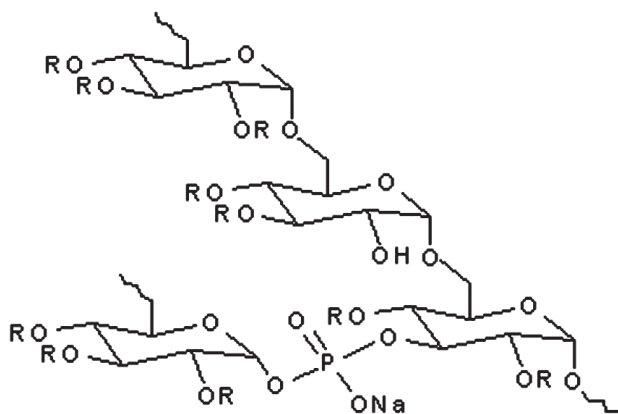


Рис. 5. Химическая структура ДФ: R=H; CONH<sub>2</sub> или PO(ONa)<sub>x</sub>(OH)<sub>2-x</sub> (x — степень заполнения ДФ катионами Na<sup>+</sup>).

Содержание фосфора и азота в ДФ составляло соответственно 7,0% (степень замещения 0,49) и 2,7% (степень замещения 0,42), степень набухания в воде — 160 г/г.

Пролонгированную форму с содержанием цитостатика 20—50% (в пересчете на сухой образец) получали при набухании ДФ в водных растворах проспидина (5—15 мин) и последующем лиофильном высушивании.

На основании данных ИК-спектроскопии, неводного и потенциометрического титрований [35] сделан вывод, что при терапевтической дозе проспидина в фазе катионита между ними реализуются различные типы взаимодействий (ионный обмен, молекулярное поглощение), при этом значительный вклад (более 70%) в суммарную сорбцию проспидина ДФ вносит молекулярное поглощение цитостатика. Строение иммобилизованной формы проспидина представлено на рис. 6.

При использовании комбинации ДФ и проспидина на модели асцитной гепатомы Зайдела излеченность в группах колебалась от 60 до 100%, в то время как в группах, где применяли инъекционную форму проспидина, — 30—70% [36, 37]. Заслуживает внимания отмеченный в данном исследовании эффект противоопухолевой активности ДФ при его интраперитонеальном введении животным с асцитной гепатомой Зайдела. По мнению J. Otto и соавт., одним из возможных путей влияния на перитонеальный канцероматоз является

подавление имплантационной способности опухолевых клеток, находящихся в брюшной полости [38]. Известно, что способность опухолевых клеток к инвазии определяется их способностью мигрировать, адгезироваться к поверхности брюшины и подвергаться деструкции экстрацеллюлярный матрикс [39]. Можно предположить, что предотвратить развитие диссеминированного поражения брюшины можно, подавляя адгезивную способность опухолевых клеток. Идея подавления имплантации опухолевых клеток не нова. А. Hagiwara и соавт. отметили подавление роста экспериментальной опухоли у мышей после интраперитонеального введения декстрана сульфата, также было отмечено увеличение средней продолжительности жизни экспериментальных животных после интраперитонеальной инокуляции клеток меланомы и декстрана сульфата [40]. Кроме декстранов, эффектом подавления адгезивной способности опухолевых клеток обладают фосфолипиды за счет образования слоя на поверхности брюшины, препятствующего адгезии опухолевых клеток [38, 41]. В частности, в эксперименте был продемонстрирован эффект снижения перитонеального канцероматоза после интраперитонеального введения фосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, нейтральные липиды, сфингомиелин) [38, 41, 42]. Примечательно, что эффект достигнут без применения химиопрепаратов, которое может сопровождаться явлениями системной токсичности даже при интраперитонеальном введении. Очевидно, что в случае применения комплексного препарата, содержащего фосфат декстрана и проспидина, эффект суммации противоопухолевой активности был обусловлен как противоопухолевой активностью проспидина, так и снижением имплантационной способности опухолевых клеток при применении ДФ. Однако, принимая во внимание агрессивный характер течения большинства злокачественных опухолей с развитием диссеминированного поражения брюшины, отказаться на сегодняшний день от использования химиопрепарата для профилактики и лечения перитонеального канцеро-

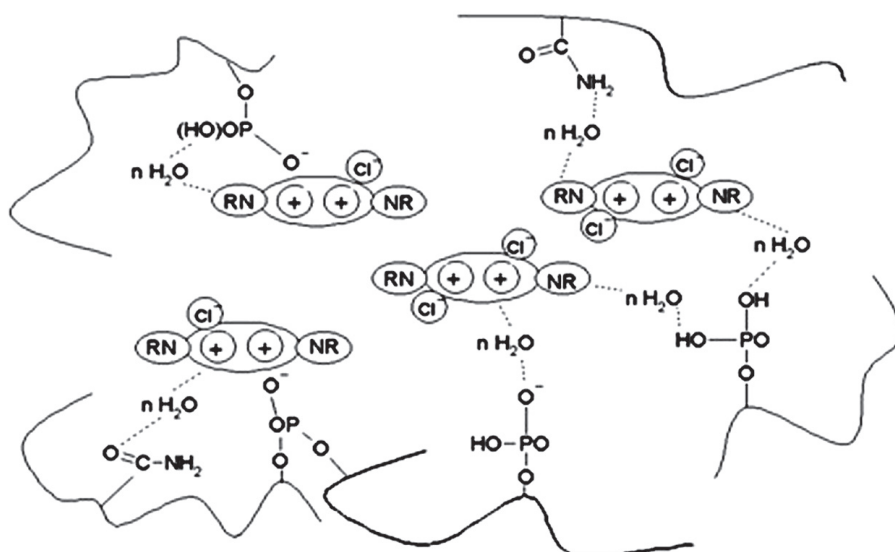


Рис. 6. Схема межмолекулярных связей между молекулами проспидина и ДФ

матоза, положившись только на противоопухолевую активность ДФ, не представляется возможным.

Таким образом, использование полимериммобилизованных химиопрепаратов обеспечивает пролонгацию противоопухолевой активности интраперитонеально вводимых химиопрепаратов и повышает эффективность интраперитонеальной химиотерапии при относительно небольшой частоте системных побочных эффектов. Представленный обзор литературы свидетельствует о напряженном поиске путей повышения эффективности интраперитонеальной химиотерапии диссеминированных поражений брюшины за счет применения более усовершенствованных полимеров. Несмотря на проведение многочисленных исследований, большинство из них носят экспериментальный характер, а использование полимериммобилизованных химиопрепаратов при проведении внутрибрюшной химиотерапии не получило должного распространения. В связи с этим можно констатировать, что проблема интраперитонеальной химиотерапии диссеминированных поражений брюшины далека от разрешения. Для окончательного вывода о преимуществах и недостатках интраперитонеального применения тех или иных полимеров, обеспечивающих пролонгированный релиз химиопрепаратов, необходимо проведение клинических исследований их эффективности и безопасности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Неред С. Н. // *Рус. мед. журн.*— 2002.— Т. 10, № 4.— С. 594—598.
2. Dittmar Y., Voigt R., Heise M., et al. // *Zentralbl. Chir.*— 2009.— Bd 134, № 1.— С. 77—82.
3. Saidi R. F., Dudrick P. S., Hanna N. N. // *World J. Surg.*— 2007.— Vol. 30, № 1.— P. 21—27.
4. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O., et al. // *Cancer.*— 2000.— Vol. 88.— P. 358—363.
5. Yonemura Y. // *Abstr. of the 4th International Gastric Cancer Congress.*— NY, 2001.— P. 335.
6. Чиссов В. И., Вашакмадзе Л. А., Соколов В. В. и др. // *Рос. биотерапевт. журн.*— 2009.— Т. 8, № 2.— С. 45—46.
7. Boucho O., Ychou M., Burtin P., et al. // *Ann. Oncol.*— 2005.— Vol. 16, № 9.— P. 1488—1497.
8. Чиссов В. И., Вашакмадзе Л. А., Бутенко А. В. // *Сиб. онкологич. журн.*— 2005.— № 2.— С. 3—7.
9. Касаткин В. Ф., Кит О. И., Захарова Н. П., Скрипченко О. В. // *Паллиативная медицина и реабилитация.*— 2004.— № 1.— С. 15—18.
10. Yoo C. H., Noh S. H., Shin D. W., et al. // *Abstr. of the 3rd International Gastric Cancer Congress.*— Seoul, 1999.— P. 103.
11. Wansik Yu. // *Abstr. of the 4th International Gastric Cancer Congress.*— NY, 2001.— P. 334.
12. Давыдов М. И., Тер-Ованесов М. Д., Буйденко Ю. В. // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина.*— 2010.— Т. 21, № 1.— С. 11—20.
13. Kurita A., Takayama T., Doihara Y. // *Jpn. J. Cancer Chemother.*— 1994.— Vol. 28, № 4.— P. 2439—2444.
14. Rosen H. R., Jatzko G., Repse S., et al. // *J. Clin. Oncol.*— 1998.— Vol. 16.— P. 2733—2738.
15. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных / Под ред. А. В. Бойко, Л. И. Корытовой, Н. Д. Олтаржевской.— М., 2013.
16. Nie S., Hsiao W. L., Pan W., Yang Z. // *Int. J. Nanomed.*— 2011.— Vol. 6.— P. 151—166.
17. Lee J. W., Hua F.-J., Lee D. S. // *J. Control. Release.*— 2001.— Vol. 73.— P. 315—327.
18. Wang Y., Gong C., Yang L., et al. // *Cancer.*— 2010.— Vol. 10.— P. 402.
19. Gong C. Y., Yang B., Qian Z., et al. // *Nanomed. Nanotech. Biol. Med.*— 2012.— Vol. 8, № 6.— P. 963—973.
20. Konishi M., Tabata Y., Kariya M., et al. // *J. Control. Release.*— 2003.— Vol. 92, № 3.— P. 301—313.
21. Hyoudou K., Nishikawa M., Ikemura M., et al. // *J. Control. Release.*— 2007.— Vol. 122, № 2.— P. 151—158.
22. Yeo Y., Ito I., Bellas E., et al. // *Ann. Surg.*— 2007.— Vol. 245, № 5.— P. 819—824.
23. De Smet L., Culen W., Remon I. P., Vervait C., et al. // *Sci. World J.*— <http://dx.doi.org/10.1155/2013/720858>.
24. Xie Y., Long Q., Wu Q. J., et al. // *RSC Adv.*— 2012.— Vol. 2.— P. 7759—7771.
25. Yu J., Lee H. J., Hur K., et al. // *Invest. N. Drugs.*— 2012.— Vol. 30, № 1.— P. 1—7.
26. Kang G. D., Cheon S. H., Song S. C., et al. // *Int. J. Pharm.*— 2006.— Vol. 319, № 1—2.— P. 29—36.
27. Kamei T., Kitayama J., Yamaguchi H., et al. // *Cancer Sci.*— 2011.— Vol. 102, № 1.— P. 200—205.
28. Kuh H. J., Jang S. H., Wientijes M. G., et al. // *J. Pharmacol. Ther.*— 1999.— Vol. 290, № 2.— P. 871—880.
29. Soma D., Kitayama J., Konno T., et al. // *Cancer Sci.*— 2009.— Vol. 100, № 10.— P. 1979—1985.
30. Van Tomme S. R., Hennink W. E. // *Exp. Rev. Med. Devices.*— 2007.— Vol. 4, № 2.— P. 147—164.
31. Maia J., Ferreira L., Carralho R., et al. // *Polymer.*— 2005.— Vol. 46, № 2.— P. 9604—9614.
32. De Jong S., van Cerdenbrugh B., Nostrum C. F., et al. // *J. Control. Release.*— 2001.— Vol. 71, № 3.— P. 261—275.
33. Т. Л. Юрктинович, Н. В. Голуб, Н. К. Юрктинович и др. *Гелеобразующие смешанные фосфорноокислые и карбаматные эфиры декстрана, способ их получения. Патент РБ 16349 МПК7 А 61К31/721.*
34. Т. Л. Юрктинович, А. А. Кладиев, Н. В. Голуб и др. *Гидрогелевый противоопухолевый препарат. Патент RU 2442586 МПК7 А 61К33/24, 47/38.*
35. Бычковский П. М., Юрктинович Т. Л., Голуб Н. В. // *Хим.-фарм. журн.*— 2013.— Т. 47, № 4.— С. 107—112.
36. Бычковский П. М., Реутович М. Ю., Истомин Ю. Г. и др. // *Онкологич. журн.*— 2013.— Т. 7, № 3.— С. 27—36.
37. Бычковский П. М., Юрктинович Т. Л., Кладиев А. А., Реутович М. Ю. // *Цитология.*— 2012.— Т. 54, № 3.— С. 230—235.
38. Otto J., Jansen P. L., Lucas S., et al. // *Cancer.*— 2007.— Vol. 7.— P. 104.
39. Hynes R. O. // *Cell.*— 1992.— Vol. 69.— P. 11—25.
40. Hagiwara A., Takahashi T., Ueda T., et al. // *Surgery.*— 1988.— Vol. 104, № 5.— P. 874—881.
41. Weiss C., Tietze L., Schumpelick V. // *Int. J. Col. Dis.*— 2004.— Vol. 19.— P. 525—532.
42. Jansen M., Treutner K. H., Jansen P. L., et al. // *World J. Surg.*— 2005.— Vol. 29, № 6.— P. 708—714.

Поступила 28.03.14.

#### USE INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY FOR PERITONEAL DISSEMINATED TUMORS USING POLYMER IMMOBILIZED CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

P. M. Bychkovsky, A. I. Shmak, M. Yu. Reutovich, T. L. Yurkshovich, S. A. Krasny, S. O. Solomevich

The literature review is devoted to biologically compatible polymers being used as carriers to prolong the action of chemotherapeutic drugs administered intraperitoneally. The accumulated by this time experience and prospects for the drugs further use in intraperitoneal chemotherapy are being discussed.

**Key words:** disseminated tumor, peritoneum, polymer immobilized chemotherapeutic agents.

#### Адрес для корреспонденции:

Бычковский Павел Михайлович.

УНП РУП «Унитехпром БГУ».

220108, г. Минск, ул. Курчатова, 1; сп. тел. (8-017) 212-09-26.





А. В. ВОРОБЕЙ

## РАБОТА НАД ДИССЕРТАЦИЕЙ: ПРАКТИЧЕСКИЕ СОВЕТЫ МОЛОДЫМ УЧЕНЫМ

Белорусская медицинская академия  
последипломного образования

*Рассмотрены важные практические шаги молодого ученого, начиная от выбора темы диссертации до подготовки ее к защите. Эти советы помогут избежать многих ошибок, сберечь и правильно распределить время на разных этапах научного исследования.*

**Ключевые слова:** молодой ученый, этапы исследования, диссертация, ошибки.

Чтобы быть врачом, недостаточно заимствовать мысли из чужих сочинений. Нужно самому понимать и уметь рассуждать.

*Парацельс*

В 2011 г. в журнале «Здравоохранение» статьей академика В. С. Улащика «О методологии научных исследований» была открыта рубрика «Школа молодого ученого» [1]. В ней уже опубликованы фундаментальные статьи авторитетных белорусских ученых и специалистов по библиографии, а также мнения экспертов российского «Общества специалистов доказательной медицины» [2—8].

В следующей статье академика В. С. Улащика детально рассмотрены современные типы клинических исследований, подчеркнуты достоинства рандомизированных исследований перед наиболее распространенными в настоящее время когортными, охарактеризованы основные модели дизайна научной работы, роль и варианты опросов в ходе научной работы [9].

Если нет этических ограничений (к примеру, уже известно, что традиционный метод лечения неэффективен и на этой основе нельзя формировать группу сравнения), то в планируемом проспективном исследовании только рандомизация «... считается наиболее достойным (мощным) способом оценки эффективности лечения» [9]. Автор статьи подробно расписывает принципы и способы рандомизации, дефекты ее планирования и практического исполнения, скрытые систематические ошибки, области исследования, где рандомизированное контролируемое исследование не обосновано.

Каждый аспирант и соискатель должен ставить целью своего клинического исследования «... разработку новых или выявление лучших (оптимальных) методов диагностики, лечения, реабилитации и профилактики заболеваний, определения эффективности лечения, а также установление закономерностей развития патологического процесса» [9]. Только такой

подход позволит успешно защитить кандидатскую диссертацию.

В 2014 г. В. С. Улащик опубликовал ключевую для любого молодого ученого статью о выборе темы научных исследований. В ней сжато, но конкретно охарактеризованы этапы подготовки диссертационной работы, подробно и доходчиво освещены правильные шаги по выбору темы исследования, которая должна быть актуальной, интересной для исследователя и реально выполнимой [10].

Член-корреспондент НАН Беларуси, профессор Л. П. Титов охарактеризовал типологические особенности ученых и их вклад в развитие науки; проблемы мотивации молодых ученых, выбор ими направления в науке, планирование их персонального научного развития. Даны рекомендации и правильные подходы к написанию научных статей, современные оценки научной значимости публикуемых авторами работ и научный уровень самих журналов (индекс Хирша, импакт-фактор и другие). В современном мире чрезвычайно важную роль играет научное сотрудничество. Самые передовые достижения появляются на стыке научных дисциплин, в том числе и в медицинской науке. «Налаживание научных контактов и сотрудничества усиливает страсть к науке, стимулирует исследователя к достижениям более высокого уровня. Публикации, выполненные исследователями из нескольких стран, считаются более достоверными, доказательными, публикуются в рейтинговых журналах...» [6].

Профессор М. К. Кевра на примере создания новых лекарственных средств отразил все этапы клинических испытаний; отметил важность соблюдения при этом этических норм; привел существующие нормативные документы; описал фазы испытаний, способы контроля и оценки их достоверности. Представленные в статье данные очень важны для молодых исследователей, так как нередко они являются исполнителями отдельных этапов клинических испытаний и могут затем использовать полученные результаты в своих диссертационных исследованиях [8].

В статье В. В. Власова отражены современные общемировые подходы к созданию систематических обзоров по конкретным медицинским проблемам. Это один из самых высоких уровней анализа рандомизированных исследований. При однородности (низкой гетерогенности) включенных в обзор публикаций возможен наиболее масштабный статистический метод обобщения данных — мета-анализ и, соответственно, глобальные выводы по анализируемой проблеме. Но для его выполнения необходимо специализированное программное обеспечение. Для молодых исследователей важна информация о современных международных базах научных данных (Кокрановское сотрудничество, Medline и др.) для написания хорошего обзора литературы по теме диссертации [7].

Очень полезными для аспирантов и соискателей будут рекомендации сотрудницы Республиканской научной медицинской библиотеки В. В. Шутовой по оформлению библиографического списка к диссертационной работе [5].

Молодым ученым следует обратить пристальное внимание на две публикации члена-корреспондента НАН Беларуси, профессора Н. А. Манака. Он систематизировал ошибки, которые послужили поводом для отклонения диссертационных работ в Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь (ВАК РБ). Так, в 2010 г. из 130 рассмотренных в ВАК РБ диссертаций медицинского профиля 12 (9,2%) не были утверждены [3]. В результате, молодые исследователи, проработав несколько лет над диссертацией, не получили степень кандидата медицинских наук и соответствующий диплом.

Частой и принципиальной ошибкой является несоблюдение требований «Инструкции по оформлению диссертации, автореферата и публикаций по теме диссертации» [11]. Полученные результаты и положения, выносимые на защиту, в некоторых диссертациях «... не в полной мере соответствовали поставленной цели исследования» [4]. Много недостатков выявляется в обзорах литературы. Во многих диссертациях приводятся данные о распространенности патологии, избранной как тема диссертации, ее диагностике и результатах лечения в Беларуси без упоминания о решении данной проблемы за рубежом. Поэтому автор и не достигает в своей работе действительной научной новизны. Точно так результаты применения в исследовании новых для Беларуси приборов, давно используемых за рубежом, не дают повода утверждать о научной новизне исследования. Каждому соискателю и аспиранту нужно постоянно помнить и понимать, что «... основное достоинство каждой диссертационной работы заключается в ее актуальности, новизне, научной и практической значимости» [4].

Важным доводом для отклонения диссертации в ВАК РБ является плагиат (присвоение себе чужих научных данных либо цитирование в диссертации, особенно в обзоре литературы, чужих мыслей без указания первоисточника). Существует специальная компьютерная программа для выявления таких фактов.

Диссертант должен владеть методиками статистического анализа; правильно оценивать необходимые объемы исследуемого клинического материала, чтобы выборка была репрезентативной, а полученные результаты достоверными. Нередко из «... примененных формул, расчетов в таких работах ... не вытекают выводы и положения, выносимые на защиту» [3].

Во многих диссертациях расчеты полученного экономического эффекта являются либо виртуальными, либо основаны на сокращении длительности стационарного лечения на несколько койко-дней, что чаще всего является не результатом внедрения полученных научных данных в практику, а «... достигнуто за счет административного ресурса» [4].

В журнале «Хирургия» (Россия) в помощь начинающим авторам напечатан ряд статей, посвященных принципам и правилам подготовки научных публикаций. С. Е. Башинский подробно остановился на структуре и особенностях написания каждого раздела научной медицинской статьи [12].

О. Ю. Реброва, член «Общества специалистов доказательной медицины» (Россия), опубликовала в журнале «Хирургия» очень важную для начинающих ученых прикладную статью о типичных ошибках статистической обработки полученных в научном исследовании данных. В описательной статистике результатов диссертационного исследования досадной, но почти постоянной ошибкой является использование в качестве меры вариабельности стандартной ошибки среднего ( $m$ ) вместо среднеквадратичного отклонения. В результате получаем к примеру « $3\pm 5$ », когда цифра центральной тенденции ( $3$ ) меньше  $m$ , а при использовании среднеквадратичного отклонения получим « $3\pm 1$ », что более логично и точно. О. Ю. Реброва справедливо замечает, что «... мы видим в свежайших журналах не последнего ряда такие вопиющие ошибки» [13].

Редко используются непараметрические методы сравнения групп, а построение доверительных интервалов — вообще малознакомая тема для молодых ученых. В своей статье О. Ю. Реброва приводит упрощенную таблицу по выбору адекватных методов сравнения групп исследования.

Необходимо понимать, что клиническая значимость исследования не всегда совпадает со статистической. Так, статистически значимый результат, полученный на

#### Наиболее распространенные методы сравнения групп

| Тип признака                                     | 2 независимые группы   | 2 зависимые группы                       | 3 независимые группы и более  |
|--|--|--|---|
| Количественный признак: нормальные распределения | t-критерий Стьюдента для независимых групп                           | t-критерий Стьюдента для зависимых групп | ANOVA по Пирсону  |
| Количественный признак: любые распределения      | Критерий Манна—Уитни   | Критерий Вилкоксона                      | ANOVA по Краскелу—Уоллису   |
| Качественный порядковый признак                  | Критерий Манна—Уитни (при числе значений признака более 5), $\chi^2$ | Критерий Вилкоксона                      | ANOVA по Краскелу—Уоллису (при числе значений признака более 5), $\chi^2$ |
| Качественный номинальный признак                 | $\chi^2$   | Критерий Кокрана                         | $\chi^2$  |
| Бинарный признак                                 | Точный критерий Фишера   | Критерий МакНемара                       | $\chi^2$  |

большой выборке, может незначительно влиять на клиническую практику. В то же время статистически незначительный эффект, изучавшийся на малой выборке, может быть клинически значимым. Это дает основания для дальнейших исследований [14].

Основная задача статистической обработки полученного экспериментального и клинического материала — выявить существование общей закономерности на основании анализа ограниченного числа наблюдений [15]. Поэтому сегодня молодые исследователи должны заниматься самообразованием в этой сфере и знать переводные англоязычные монографии по современному статистическому анализу [16].

Несмотря на существование очень хороших вышепроанализированных публикаций, у молодых исследователей всегда возникают проблемы. Юный выпускник медицинского ВУЗа, желающий учиться в аспирантуре, или хороший практический доктор, созревший для написания диссертации в качестве соискателя, имеют на старте научной работы много неясных вопросов. Научный руководитель в силу своей постоянной занятости, дав тему исследования, нередко отпускает ученика в «свободное плавание на байдарке по беспокойному морю науки».

На основании опыта подготовки собственных кандидатской и докторской диссертаций и кандидатских диссертаций моих учеников, опыта наших коллег из Украины и России хочется также высказать некоторые практические соображения начинающим ученым.

### Ученый или клиницист

Профессор Л. П. Титов верно подчеркнул, что жизнь в науке интересна, но сложна и трудна. Поэтому для ученого крайне важны способности продуктивно работать, взаимодействовать с коллегами и достигать высоких результатов в научной сфере [6].

Приняв решение посвятить себя науке и работать над кандидатской диссертацией, неправильно планировать написание последней под какую-то конкретную должность на кафедре, в РНПЦ или лаборатории. Кроме того, нельзя забывать, что диссертация не самоцель. Ограничив себя на три года только работой над научной темой, можно в результате превратиться в «паркетного ученого». Это будет вызывать только недоумение у коллег и их неуважение. За годы обучения в аспирантуре молодой выпускник медицинского университета обязан интенсивно развиваться по своей специальности и в клинической практике. Только такой дуализм — работа над диссертацией и обретение врачебных навыков — позволит в дальнейшем молодому исследователю стать настоящим ученым-клиницистом. С другой стороны, опытный практикующий доктор, сумевший написать и защитить диссертацию, значительно расширяет свой кругозор и становится более зрелым клиницистом.

Будущему кандидату медицинских наук нужно хорошо владеть английским языком, ориентироваться в современных компьютерных технологиях, быть хорошо физически подготовленным и работоспособным. Важно также правильно организовать свою ра-

боту и эффективно распределять свое время в течение суток.

Появление компьютерных технологий значительно упростило и удешевило, по сравнению с эрой печатных машинок и картотек, поиск и обработку материала для написания обзора литературы, написание и переработку черновиков всей диссертации, составление списка литературных источников. С другой стороны, возросли требования к объему и качеству проанализированных работ, а также уровню статистической обработки полученного экспериментального или клинического материала.

Задачей аспиранта и соискателя является реализация поставленной научным руководителем цели исследования. Для этого нужно научиться работать с научной литературой, овладеть всеми аспектами экспериментальной работы и самостоятельно выполнить ее (если это входит в план работы). Необходимо максимально оцифровать все полученные научные результаты, правильно их проанализировать и прокомментировать, провести их статистическую обработку и на этой основе поэтапно сделать выводы в главах. Последние будут основой для формирования заключения. Без этого могут получиться только поверхностные «умозрительные» заключения, а не результаты исследования.

Квалификационную характеристику соискателя ученой степени кандидата медицинских наук определяет следующее: 1) умение четко сформулировать цель и задачи исследования; 2) доступно и последовательно изложить материал; 3) грамотно выстроить графики и рисунки; 4) правильно представить табличный материал; 5) подобрать адекватные статистические методы обработки полученного материала; 6) сделать лаконичные выводы, вытекающие из представленных данных [4].

### Выбор темы диссертации

Как правило, для аспиранта тему исследования определяет его научный руководитель. При этом он обычно исходит из тематики выполняемой в данное время на кафедре (в лаборатории, РНПЦ) инициативной или финансируемой научно-исследовательской работы. Результатом выполнения фрагмента последней и может быть будущая кандидатская диссертация. Научный руководитель может поручить ученику углубленную разработку одного из разделов готовящейся им самой докторской диссертации. Поводом для написания кандидатской диссертации также может быть предварительно накопленный на кафедре клинический материал или данные, полученные будущим аспирантом за время учебы в очной клинической ординатуре на этой же кафедре.

Практический доктор, готовящий диссертацию в форме соискательства или в очно-заочной аспирантуре, может предложить научному руководителю для обсуждения вариант темы по результатам своего клинического опыта или доказав ее актуальность и новизну по результатам анализа современной научной литературы.



При выборе темы исследования важно совместно с учителем заранее оценить ее экономическую составляющую. Так, экспериментальное исследование всегда требует финансовых затрат. В клиническом исследовании может быть достаточно использовать те стандартные диагностические технологии и лабораторные тесты, которые рутинно выполняются на данной клинической базе. Но нередко необходима закупка «расходников»: для более детальных и дорогих лабораторных исследований, малоинвазивных методов лечения либо дополнительное диагностическое и лечебное оснащение. Такая тема диссертации требует сначала обоснования финансируемой НИР, ее утверждения на всех этапах и получения самого финансирования. Организационный этап подготовки такого исследования занимает не менее года. Поэтому его лучше проделать за время учебы в клинической ординатуре, одновременно набирая уже доступный клинический материал и готовя обзор литературы. В таком случае за последующие три года очной аспирантуры можно написать добротную диссертацию и провести ее предварительную экспертизу. Этому способствует и выбор темы сравнительно узкого плана, что позволит в установленные сроки глубоко ее изучить. Помощь в выборе темы может оказать просмотр каталогов защищенных в данной отрасли медицины диссертаций и ознакомление с самими диссертациями в библиотеке.

После формирования темы диссертации нужно составить ее план в виде последовательных и расположенных в логическом порядке вопросов, по которым аспирант будет вести исследование.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является квалификационной научной работой. Термин «квалификационный» означает, что диссертант не планирует системно разработать какую-либо проблему, а собирается доказать свою научную квалификацию в решении важной прикладной задачи и публично защитить полученные результаты.

Диссертация должна представлять собой единолично написанную работу, содержащую совокупность результатов и научных положений, выдвигаемых автором для публичной защиты, имеющую внутреннее единство и свидетельствующую о личном вкладе автора в науку [17].

Представленные молодым ученым новые решения должны быть строго аргументированы и критически оценены по сравнению с известными решениями. В диссертации, имеющей прикладное значение, должны приводиться сведения о практическом использовании полученных результатов. В работе, имеющей теоретическое значение, должны быть рекомендации по использованию научных выводов [17].

### Цель и задачи диссертации

Работа над диссертацией после выбора ее темы должна включать следующие этапы: 1) обоснование актуальности темы; 2) формулировка цели и задач; 3) определение объекта и предмета исследования;

4) написание обзора литературы; 5) выбор методов исследования и описание его процесса, что станет потом главой «Материал и методы»; 6) статистическая обработка и оценка полученных результатов; 7) написание глав по результатам экспериментального и клинического разделов диссертации; 8) формулировка выводов в заключении и практических рекомендаций.

Актуальностью исследуемой проблемы является ее важность для современной практики. При этом проблемная ситуация возникает, когда новые факты невозможно объяснить ранее известными теориями [17]. Типичной ошибкой, совершаемой соискателями, является декларирование, а не обоснование актуальности. Последняя базируется на необходимости разрешить противоречие, возникшее на практике: что-то нужно сделать (построить, решить, научить и т. д.), а нечем (отсутствуют оснащение, методы, технологии и т. д.). В плохой диссертации такое противоречие не обсуждается [18].

Целью большинства клинических диссертационных исследований должно быть, в принципе, улучшение результатов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации путем, который разрабатывает и обосновывает автор диссертации.

Цель исследования — это планируемый результат, а он должен быть конструктивным, то есть позволять производить общественно полезный продукт (технологию, методику и т. д.) с лучшими показателями качества продукта или процесса достижения, чем было раньше [18].

Задачи исследования (не более 4—5) — это пути достижения поставленной в исследовании цели и фактически в концентрированном виде — план работы над диссертацией. По результатам выполнения каждой задачи формируется соответствующее положение, выносимое на защиту и, соответственно, вывод в заключении.

Цель, задачи диссертации, ее экспериментальные и клинические главы должны соответствовать специальности, по которой она будет защищаться. Например, самые современные лабораторно-диагностические данные о какой-либо хирургической патологии без анализа ее хирургического лечения не будут соответствовать специальности «14.01.17 — хирургия». Задачи исследования — это конкретные пути достижения поставленной цели.

Во введении и общей характеристике работы (они должны перекликаться друг с другом) необходимо коротко отразить неизученные в выбранном Вами научном направлении вопросы. Согласно этому далее формируются цель и задачи исследования. Окончательный вариант введения пишут после того, как полностью написан текст обзора литературы и всех глав.

Изначально сформированные задачи диссертации и ее оглавление будут в процессе получения научных результатов неоднократно меняться. Это нормально и естественно. Однако принципиально важно, чтобы в окончательном тексте диссертации была видна

четко прослеживаемая взаимосвязь задач исследования, положений, выносимых на защиту и выводов в заключении.

В процессе исследования необходимо твердо идти к поставленной цели, но ее окончательная формулировка произойдет только по полученным результатам. Надо различать официально утвержденный индивидуальный погодичный план работы над диссертацией, который должен неукоснительно исполняться, и собственный рабочий план как основу трехгодичной работы для экономного и эффективного распределения научных усилий. Последний всегда вариателен и может по ходу работы меняться в зависимости от получаемых в исследовании результатов.

### Начало диссертации

Внимательно прочитайте инструкцию ВАКа РФ по оформлению диссертации перед началом написания черновика. После этого начните оформлять титульный лист, уже на этом этапе соблюдая все требования ВАКа. Заглавие диссертации очень важно. В нем не более чем тринадцатью словами должно быть понятно и конкретно отражено направление вашего исследования. Название самой диссертации может также неоднократно меняться. Окончательно его можно утвердить даже решением научного собрания по предварительной экспертизе диссертации. В книге А. Т. Ашерова сказано, что название диссертации должно «содержать объект и предмет исследования и укрупненное имя решаемой задачи, указывать на цель диссертационного исследования и его завершенность» [18].

Далее следует написать оглавление. Оно никогда не бывает с первого раза окончательным, но многие его структурные разделы стандартны: «Введение», «Общая характеристика работы», «Цель и задачи исследования», «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», «Заключение», «Список использованных источников». Индивидуальными в каждой диссертации являются главы по результатам исследования. Если выполнялся эксперимент — отдельной главой даются его результаты. Клинических глав может быть от одной до трех-четырех. Уже в начале написания черновика оглавления надо попытаться выделить разделы, подразделы, пункты всех глав согласно плану исследования. Оглавление по ходу работы над диссертацией будет меняться многократно, но уже в начале работы у молодого ученого будет в черновике начало диссертации. Это позволит не разбрасываться, а по ходу работы вносить изменения и дополнения в оглавление. На этом начальном этапе надо формировать список условных сокращений, пополняя его по ходу написания диссертации. Это позволит сэкономить время и не метаться в конце написания текста в поиске неучтенных сокращений.

Если в исследовании планируется эксперимент, нужно сразу начинать с него, так как могут быть всякие непредвиденные задержки, как технические, так и финансовые. В любом случае к концу третьего года

аспирантуры эксперимент должен быть выполнен, результаты его статистически обработаны, оформлены в виде главы диссертации и журнальной статьи.

В начале экспериментального и клинического исследования нужно совместно с научным руководителем составить макет первичной документации с четкой фиксацией всех анализируемых данных — однотипно для всех лабораторных животных либо пациентов в клинических группах. Лучше собрать больше фактических данных, чем что-то упустить. После набора материала диссертант должен все что можно измерить, взвесить, оцифровать. Затем из этой первичной обработки данных можно выбрать все необходимое для более углубленного статистического анализа. С самого начала научного исследования нужно последовательно накапливать первичную документацию, заверяя ее в НИЛ или в клинике. Это поможет сэкономить много времени на этапе первичной экспертизы диссертации.

Если по ходу исследования планируется получение патента на изобретение или полезную модель, документы необходимо готовить в начале работы, так как прохождение таких документов занимает много времени. Инструкцию по применению для утверждения в Министерстве здравоохранения нужно подавать после получения результатов применения своей методики.

Далее текст диссертации можно продолжить главой «Методы исследования». Молодой ученый уже в начале пути должен знать, какие лабораторные, диагностические и лечебные технологии необходимы для его исследования. Без этого с первых дней работы время будет тратиться впустую. Описание любых методик можно найти в литературе и подобных по теме ранее защищенных диссертациях. Ошибочным является повторение в главе «Материал и методы исследования» текста «Обзора литературы» [18].

### Глава «Обзор литературы»

После твердого осмысления цели и задач исследования можно начинать эту главу. Ее окончательный вариант будет основой первой статьи в журнале, рекомендованном ВАКом РФ для размещения диссертационных публикаций.

Подбор литературы является важнейшим этапом выполнения ее обзора, равным по своей значимости половине всей главы. Диссертация должна отвечать на вопросы, поставленные перед медицинской наукой в настоящий момент. Функция обзора литературы состоит в том, чтобы эти вопросы сформулировать. Из обзора литературы на основании ее анализа и сопоставления с известными данными должна вытекать цель планируемого исследования [4]. Поскольку в кандидатской диссертации решается узкий аспект какой-либо проблемы, то есть конкретная прикладная задача, то и обзор литературы должен быть написан по этому узкому аспекту, а не по всей проблеме. Большинство источников литературы должны быть современными, не более 5—8 летней давности.

Основными задачами обзора литературы являются: 1) ознакомление с материалами по теме диссертации, их классификация, отбор наиболее важных исследований и основных фундаментальных работ; 2) выявление наиболее интересных и недостаточно освещенных направлений исследований, которые могли бы стать темой диссертации; 3) формулирование направления собственной диссертационной работы. Ошибкой является написание обзора не по проблемам, а по авторам [18].

В тексте обзора должны быть ссылки на всех авторов, указанных в списке источников литературы. Ссылки должны быть разнообразными. Неправильно, когда ссылки на одного и того же автора содержатся в нескольких подряд абзацах.

Нумерацию списка источников литературы в диссертации нужно делать в последнем черновике, так как: 1) за время выполнения исследования могут появиться новые важные публикации по теме; 2) за 3 года исследования может в какой-то мере измениться его направление и потребуются корректировка обзора литературы; 3) из окончательного обзора литературы должна получиться журнальная статья со значительно меньшим списком литературы.

Поэтому при написании обзора ссылки нужно делать в конце предложения или абзаца в квадратных скобках, указывая фамилию автора, на которого ссылается диссертант, и год публикации. Это поможет легко редактировать и дополнять текст обзора литературы и делать затем из него обзорную статью в журнал. В заключительном варианте диссертации надо сверить номера ссылок в тексте обзора с номерами публикаций в списке литературы и названиями публикаций и заменить фамилии в тексте обзора на соответствующие номера из списка. Иначе возможны досадные и легко выявляемые оппонентами и экспертами ошибки и несоответствия. Ошибочно считать, что если в списке литературы преобладают иностранные авторы, то это исследование претендует на мировую новизну. Это же относится и к журнальным статьям [19].

### Черновик диссертации

Перед написанием глав собственной диссертации по результатам экспериментальных и клинических исследований нужно в библиотеке отобрать для себя 1—2 диссертации по такой же специальности, написанные хорошим литературным стилем. Подражать хорошему стилю допустимо, но нельзя забывать о плагиате. В тексте диссертации глаголы нужно использовать в прошедшем времени, но в утвердительной форме. Например: «рану ушивали», а не «рана ушивалась». То есть глаголы должны дополнительно указывать, что «что-то» в исследовании сделано Вами, а не делалось кем-то или произошло само по себе. С написания заглавия и до последнего чистовика диссертации по каждой текстовой позиции (название и шрифт главы, раздела, схема таблицы и ее оглавление, подпись под рисунком и т. д.) надо сверяться с требованиями инструкции ВАКа. Ответственность за

правильность оформления диссертации лежит на ее авторе. Научный руководитель корректирует только логическую связь цели и задач исследования с положениями, выносимыми на защиту, и выводами в заключении. Последние позволяют защитить в Совете правильно сформулированные основные положения диссертации.

Правильное, согласно требованиям, оформление рукописи диссертации принципиально важно. После успешной защиты диссертация попадает к техническому работнику ВАКа. Его задача не анализ научной новизны и практической значимости, а сверка соответствия оформления диссертации требованиям инструкции ВАКа. При большом числе технических ошибок в оформлении диссертации уже на этом этапе она может не попасть в профильный экспертный Совет ВАКа РБ и будет отклонена и, соответственно, не утверждена.

Ответственным и творческим этапом является распределение текста, рисунков и таблиц так, чтобы требуемый формат каждой страницы диссертации был полностью занят.

Выводы в подразделах, разделах и в заключении каждой главы делают только на основе полученных в исследовании и статистически обработанных фактов. Это и есть анализ результатов исследования. А. Т. Ашеро́в главной ошибкой при формулировании кратких выводов по главам считает «изложение вместо сути, новизны, достоверности и практической значимости научных результатов повторное описание проведенной (для данной главы) работы. Рекомендуемая структура кратких выводов по главе следующая: суть, новизна, достоверность, практическая значимость полученного научного результата и указание, где он опубликован» [18].

С другой стороны, Н. А. Манак как одну из ошибок указывает многочисленные ссылки на собственные публикации в каждом выводе заключения диссертации. Это «наводит на мысли о том, что одни и те же результаты публикуются в разных изданиях» [4]. Кроме того, нередко при описании научной новизны результатов или положений, выносимых на защиту, постулируется, что проведено изучение, исследование, сравнение. Но «... изучение, исследование — это процесс, он может быть бесконечно долгим, а степень присуждается не за изучение, а за результат» [4].

А. Т. Ашеро́в сформулировал 8 типичных ошибок в изложении научных результатов: 1) актуальность исследования не обосновывается, а декларируется; 2) формулировка актуальности нечеткая и неконкретная; 3) в диссертации не указано, какие конкретно научные результаты автор выносит на защиту (научный результат — самое главное понятие диссертации); 4) новизна научного результата подменяется актуальностью темы, ее практической значимостью; 5) в диссертации вместо обоснования новизны утверждается, что данный вопрос не изучен и важен для практики; 6) нет связи и преемственности между полученными ранее и новыми результатами; 7) выводы по



главам носят констатирующий характер и представляют собой самоочевидные утверждения; 8) в заключении вместо изложения полученных теоретических и практических результатов повторяются в другой форме краткие выводы из глав [18].

После написания окончательного черновика диссертации необходимо выверить в каждой главе правильность (очередность) нумерации разделов, подразделов и пунктов, таблиц и рисунков. Не менее важно точное соответствие написания всех заглавий в оглавлении и в самом тексте диссертации, а также соответствие номеров страниц начала каждой главы и ее разделов в оглавлении и на страницах рукописи.

В заключении диссертации должно быть не более 5 выводов. В них необходимо поочередно отразить все вопросы, поставленные в диссертации, то есть дать ответы на задачи исследования. Традиционно число задач соответствует числу положений, выносимых на защиту, и числу выводов в заключении. Но иногда из решения нескольких задач исследования может быть сформулировано одно из положений, выносимых на защиту.

### Автореферат диссертации

После согласования с научным руководителем окончательного текста диссертации нужно писать автореферат. Это отдельный и очень творческий этап работы, а не компьютерная вырезка фрагментов диссертации и их компоновка.

По инструкции ВАКа, объем автореферата без учета списка публикаций соискателя и резюме должен составлять не более 16 страниц. В автореферате полностью совпадать с текстом диссертации должны только введение, общая характеристика работы, заключение, рекомендации по практическому использованию результатов. Обычно они занимают около половины автореферата. На остальных 7—9 страницах необходимо отразить, согласно требованиям ВАКа, основные положения диссертационного исследования. Поэтому нужно переработать наиболее важные моменты текста диссертации и разместить на этих страницах. Каждое предложение должно быть коротким, конкретным, выверенным, без лишних слов. На этом малом бумажном пространстве необходимо еще разместить несколько (минимальное число) важнейших рисунков или схем, диаграмм, рентгенограмм, микрофото морфологических исследований и т. д. Должна быть также представлена наиболее важная табличная информация. Для этого нередко приходится творчески переосмыслить и объединить несколько наиболее важных таблиц из диссертации в 1—2 — для автореферата.

Академик Л. А. Бокерия очень точно заметил, что «... автореферат — это осмысление всей выполненной научной работы, выигрышное представление достигнутых автором новых научных результатов. Иногда вместо их показа автор просто перечисляет факты, изложенные в диссертации. Необходимо убедительно показать новизну решений» [17].

Очень важным разделом автореферата является резюме, где на одной странице на фоне необходимых строк (ключевые слова; объект, предмет, цель и методы исследования; рекомендации по использованию) надо несколькими короткими предложениями отразить «полученные результаты и их научную новизну».

С момента создания чистовика диссертации и автореферата о всех дальнейших шагах необходимо постоянно консультироваться с техническим и ученым секретарями профильного Совета по защите диссертаций. Это позволит избежать очередных ошибок и не тратить напрасно время.

### Публикации по теме диссертации

Аспирант обязан опубликовать основные результаты диссертации в печатных изданиях. Одним из распространенных видов публикаций являются тезисы докладов и выступлений. Это краткое изложение идей, разработанных автором диссертации. В каждом тезисе нужно отражать очередные новые результаты своего исследования.

Готовить публикации (статьи и тезисы) удобно по каждому пункту задач исследования, а также совместно с научным руководителем искать возможности делать доклады по теме диссертации. Основными типами журнальных публикаций являются: оригинальная статья, обзор литературы, редакционная статья, описание случая, лекция, письмо в редакцию. Оригинальная статья посвящается результатам выполненного автором исследования [12]. Информация в статье должна быть достаточной для того, чтобы читатель мог самостоятельно воспроизвести результаты исследования, а также оценить и интерпретировать сделанные автором наблюдения [20].

При планировании размещения статей нужно строго соблюдать требования к публикациям каждого конкретного научного медицинского журнала. Хорошо спланированная и грамотно написанная по части исследования статья должна стать основой соответствующей главы диссертации. Если статья написана наспех, без указания спланированной цели и без соответствия задачам исследования, то написание соответствующей главы диссертации придется начинать сначала и писать еще одну статью. Хорошо спланированное оглавление и хорошо написанные статьи по этапам исследования являются основой текста всей диссертации.

Ко времени проведения предварительной экспертизы диссертации должны быть опубликованы все статьи, отражающие ее результаты. Поэтому нужно заранее планировать сроки сдачи статей в журналы. Редакции необходимо время на их рецензирование, а при «большом» портфеле публикаций статья не попадет в ближайший номер журнала после рецензирования. Следует подчеркнуть, что амбициозный молодой ученый должен планировать размещение своих статей, если не на этапе диссертационной работы, то в будущем, в престижных научных журналах, имеющих высокий импакт-фактор. Это будет подтвержде-

нием актуальности и научной значимости проведенных исследований, позволит повысить личный индекс научного цитирования [21, 22].

Существует ряд типичных ошибок, связанных с публикациями. Если статей у диссертанта не много, нежелательно в одном издании публиковать более одной. Нередко один и тот же результат публикуют в разное время под измененными названиями. Это легко выявляется при экспертизе диссертации. В статьях результаты исследования могут быть отражены не в полном объеме. У диссертанта не должно быть публикаций с будущим оппонентом. Все статьи должны публиковаться только в журналах, рекомендованных ВАКом РБ, или в зарубежных медицинских профильных журналах.

### Доклад на защите

Время доклада целесообразно распределить следующим образом. В течение 3—4 мин осветить актуальность исследования; его цель и задачи; положения, выносимые на защиту. Для методов исследования достаточно 1—2 слайдов. Если проводился эксперимент, необходимо показать его схему. Основное время доклада уделяется результатам исследования (12—15 мин). Наиболее удобно в этом разделе каждое положение, выносимое на защиту, доказывать, а не описывать, своими результатами. Ошибкой и потерей драгоценного времени будет изложение научной новизны и практической значимости. После доклада об этом обычно всегда спрашивают члены Совета по защите. Выводы из заключения диссертации не нужно озвучивать, члены Совета могут прочитать их в разосланных им заранее авторефератах. Закljučить доклад можно одним-двумя слайдами о самом главном, что удалось доказать в исследовании.

На слайдах должен быть минимум текстовой информации, без громоздких таблиц, но с яркими и понятными схемами, фото и т. д. Каждый слайд нужно комментировать вслух, не повторяя информацию, представленную на нем. Для этого текст доклада необходимо тщательно выверить и распечатать. В нем не должно быть ни одного лишнего и неконкретного слова. Нужно многократно отрепетировать сам доклад в реальных условиях — с показом слайдов и чтением текста. Последний необходимо выучить наизусть. При распечатке доклада к защите лучше использовать большой размер шрифта, в начале текста к каждому слайду дать его номер и сделать между текстом слайдов достаточный зазор (3—4 интервала). Это позволит в случае волнения быстро найти текст нужного слайда.

Доклад должен быть понятен не только узкому специалисту по теме диссертации, а каждому члену Совета по защите, в него входят профессора нескольких медицинских специальностей. Заумные, громоздкие выражения и слова-паразиты вызывают только раздражение. Грубой ошибкой будет построение доклада не по принципу защиты научных результатов, а в виде реферата или отчета о проделанной работе.

Для лучшего восприятия используются три способа воздействия на слушателей: 1) визуальный (слайды, содержащие минимум слов, но хорошо и понятно иллюстрированные); 2) слуховой (говорить громко, членораздельно, твердо и уверенно, делая паузы между предложениями); 3) наиболее значимые моменты на слайдах подчеркивать лазерной указкой.

Ответы на вопросы членов Совета должны быть короткими и убедительными, с выражением уважения к спрашивающему. При трудном или каверзном вопросе, напрямую не связанном с диссертацией, будет достойным следующий ответ: «Это не входило в задачи исследования, но будет обязательно учтено в нашей последующей работе». В докладе и при ответах на вопросы нескромно говорить «Я». Лучше воспринимается и больше соответствует реальности научной работы «Мы».

В заключение перечислим очередность мероприятий, которые необходимо выполнить молодому ученому, чтобы получить искомую ученую степень кандидата медицинских наук.

Во-первых, необходимо оформить требуемый перечень документов в очную или очно-заочную аспирантуру, сдать вступительный экзамен и быть зачисленным как аспирант или соискатель. Далее довольно трудоемким и коротким по времени является этап оформления документов для утверждения темы диссертации. Сдача всех кандидатских экзаменов является не менее важным этапом.

Далее следуют набор и анализ экспериментального и клинического материала при строгом соблюдении индивидуального плана работы и ежегодные отчеты о его выполнении. К концу третьего года очной аспирантуры нужно: 1) сделать несколько докладов по результатам исследования на профильных научных форумах (на этом этапе значительную помощь должен оказать научный руководитель); 2) написать текст диссертации; 3) оформить автореферат; 4) пройти экспертизу первичной документации.

К этому моменту должны быть опубликованы журнальные статьи, полностью отражающие результаты проведенного исследования. Без этого условия невозможно проведение предварительной экспертизы диссертации (пункт 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь»). Перед ней и до собственной защиты диссертант должен побывать на других защитах, чтобы подготовиться психологически к трем своим самым ответственным докладам: на научном собрании по предварительной экспертизе, в оппонирующей организации и Совете по защите.

К предварительной экспертизе необходимо подготовить 20-минутный доклад, включающий основные положения диссертационного исследования. Результатом научного собрания является заключение, которое передается вместе с диссертацией и авторефератом в Совет по защите. Его председатель назначает эксперта. На очередном заседании Совета он делает свое заключение и предлагает Совету (после предварительного согласования с научным руково-

дителем диссертанта) оппонентов диссертации и оппонировавшую организацию. В последней после оформления соответствующего приказа диссертант выступает с очередным докладом. Оппонирующая организация готовит свое заключение и передает его в Совет по защите диссертаций. Далее диссертант отвозит экземпляры диссертации и автореферата своим оппонентам, рассылает в утвержденном порядке автореферат по необходимым адресам и всем членам Совета по защите.

Параллельно совместно с экспертом Совета (который чаще всего становится одним из оппонентов) диссертант готовит проект заключения, который в день защиты должен быть у каждого члена Совета.

На следующем этапе Председатель Совета назначает дату защиты. В конце процедуры защиты члены Совета редактируют проект заключения. Это очень важный документ, характеризующий научную новизну, практическую значимость диссертации и то, за что диссертанту может быть присуждена искомая ученая степень. Данное заключение формируется по результатам диссертации и из заключений предварительной экспертизы, эксперта Совета по защите, оппонировавшей организации.

Затем все документы поступают в профильный экспертный Совет ВАКа, его председатель поручает одному из членов Совета сделать заключение о возможности направления диссертации на Президиум ВАКа РБ для ее утверждения. На очередном заседании экспертного Совета ВАКа заслушивается оценка диссертации и заключения по ее защите. Если голосование членов экспертного Совета положительное, то председатель данного Совета на одном из заседаний Президиума ВАКа РБ докладывает о результатах диссертационной работы исходя из заключения, утвержденного на Совете в конце защиты диссертации. При положительном голосовании работа утверждается и молодой ученый получает желанный диплом кандидата медицинских наук.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Улащик В. С. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 5.— С. 69—72.
2. Абаев Ю. К. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 7.— С. 60—64.
3. Манак Н. А. // *Здравоохранение*.— 2009.— № 9.— С. 8—12.
4. Манак Н. А. // *Здравоохранение*.— 2011.— № 9.— С. 17—19.
5. Шутова В. В. // *Здравоохранение*.— 2013.— № 6.— С. 61—63.

6. Титов Л. П. // *Здравоохранение*.— 2012.— № 7.— С. 55—61.
7. Власов В. В. // *Здравоохранение*.— 2013.— № 4.— С. 60—65.
8. Кевра М. К., Сиденко В. М. // *Здравоохранение*.— 2013.— № 5.— С. 57—63.
9. Улащик В. С. // *Здравоохранение*.— 2012.— № 12.— С. 67—72.
10. Улащик В. С. // *Здравоохранение*.— 2014.— № 7.— С. 43—49.
11. «Инструкция по оформлению диссертации, автореферата и публикаций по теме диссертации» [Электронный ресурс] ВАК Республики Беларусь.— Минск, 2006.— Режим доступа: <http://www.vak.org>.— Дата доступа: 01.09.2014.
12. Башинский С. Е. // *Хирургия*.— 2010.— № 10.— С. 99—102.
13. Реброва О. Ю. // *Хирургия*.— 2010.— № 12.— С. 95—98.
14. Реброва О. Ю. *Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программы и статистика*.— М., 2001.
15. Власов В. В. *Введение в доказательную медицину*.— М., 2001.
16. Флетчер Р. П., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины*.— М., 2004.
17. Бокерия Л. А., Нарсия Б. Е., Гарезова Д. Ш., Кокурин К. С. *Что необходимо знать аспирантам, докторантам и соискателям по написанию, оформлению и защите диссертации (практические рекомендации)*.— М., 2005.
18. Ашерев А. Т. *Диссертации. Экспресс-анализ качества (руководство для экспертов, оппонентов и научных руководителей)*.— Харьков, 2008.
19. Шарабчиев Ю. Т. // *Мед. новости*.— 2014.— № 2.— С. 6—13.
20. *International committee of Medical Journal Editors. Uniform requirement for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and Editing for Biomedical publication (Updated October 2008)*.— <http://www.icmje.org>.
21. Титов Л. П., Филонюк В. А., Горбунов В. А. // *Здравоохранение*.— 2013.— № 9.— С. 57—67.
22. Шарабчиев Ю. Т. // *Мед. новости*.— 2013.— № 2.— С. 24—28.

Поступила 17.09.14.

## PH. D. THESIS PREPARATION: PRACTICAL ADVICE FOR YOUNG RESEARCHERS

A. V. Varabei

*Important practical steps of young researchers from the investigation subject choice to the Ph. D. thesis presentation are described. The advice allows avoid many mistakes, serve the researcher's time and share it correctly among the research different stages.*

**Key words:** young researcher, research stages, Ph. D. thesis, mistakes.

### Адрес для корреспонденции:

Воробей Александр Владимирович.  
Белорусская медицинская академия  
последипломного образования.  
220073 г. Минск, ул. П. Бровки, 3; сп. тел. (8-017) 265-22-13.





## ФИТОТЕРАПИЯ В НАУЧНОЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

В 2014 г. на базе 10-й ГКБ Минска в ходе научно-практической конференции «Современные аспекты фитотерапии в Республике Беларусь» обменялись мнениями белорусские врачи, ученые, а также коллеги из Российской Федерации во главе с профессором В. Ф. Корзуном, работники Центрального ботанического сада НАН Беларуси и другие специалисты, занимающиеся выращиванием лекарственных трав, изучением биологически активных веществ лекарственных растений. Возможности применения фитотерапии в научной и практической медицине в нашей стране обсудили участники заседания круглого стола в редакции журнала «Здравоохранение», модератором которого выступил профессор А. П. Сиваков.

**А. П. Сиваков**, зав. кафедрой рефлексотерапии БелМАПО, главный внештатный специалист по нетрадиционным методам лечения Минздрава Республики Беларусь:

— Чрезвычайно большое разнообразие лекарственных растений не позволяет нам говорить о том, что все травы изучены и известен механизм их действия. В этом направлении научные исследования несколько отстают от процесса применения лекарственных растений для лечения пациентов, что, с моей точки зрения, является одним из препятствий для более широкого распространения фитотерапии и внедрения ее в клиническую практику.

Существует ряд организационных моментов. В последнее время возникают вопросы, касающиеся использования фитотерапии (в некоторых учреждениях применяют данный метод незаконно, без лицензии). Согласно нормативной базе по применению методов фитотерапии в клинической практике (Постановление Минздрава Республики Беларусь № 128 от 27.11.2007 и другие документы), данный вид терапии может осуществлять только врач, то есть лицо с высшим медицинским образованием, имеющее диплом лечебного профиля и прошедшее повышение квалификации в установленном порядке. Курсы повышения квалификации врачи лечебного профиля могут пройти в БелМАПО, а также в Российской Федерации и Украине (на кафедрах медицинских вузов, имеющих лицензию на образовательную деятельность). По окончании обучения выдается лицензия на данный вид медицинской деятельности.

К сожалению, не все знакомы с законодательными положениями, зачастую при лицензировании деятельности санаторно-курортных учреждений под понятием «фитотерапия» подразумевают заваривание фиточая, что вносит некоторую путаницу и вводит в заблуждение потребителя услуг. Фитотерапия — это услуга в виде консультации врача, прошедшего повышение квалификации по соответствующей теме в установленном объеме часов. Время консультации — 30 мин, врач составляет и выписывает рецепт либо рекомендует официальный фитосбор, который пациент принимает в дальнейшем. Повтор-

ная консультация врача включает коррекцию лечения в зависимости от динамики состояния пациента.

Заваривание фиточая — это услуга, выполняемая медицинской сестрой, которая непосредственно заваривает рекомендованный врачом официальный фитосбор, саше-пакет или другие официальные формы, настаивает, отцеживает и разливает по стаканам. Как правило, фиточай назначается с оздоровительной целью. Эта услуга лицензированию не подлежит. Если в санатории вместо заваривания фиточая в прейскуранте заявлена фитотерапия, представители контролирующих органов могут поинтересоваться, есть ли лицензия на оказание данного вида деятельности, в случае отсутствия таковой в ход идут штрафные санкции.

Какие же возможности открывает использование фитотерапии в клинической практике?

**М. К. Кевра**, профессор кафедры клинической фармакологии БГМУ:

— Применять растения для лечения заболеваний люди начали на заре цивилизации. Методом проб и ошибок, то есть эмпирическим путем, человек познавал свойства предметов окружающей среды, в первую очередь растений, поскольку они являлись его основной пищей. Полученные сведения о целебных свойствах растений люди использовали вначале для самолечения, а позже — и для помощи своим сородичам. Поэтому с полной уверенностью можно утверждать, что применение растений для лечения заболеваний (фитотерапия) явилось краеугольным камнем создания медицины.

По мере развития цивилизации произошло разделение труда, появились люди, для которых лечение заболеваний стало профессией. Первоначально для лечения они использовали целые растения или их части в натурном (неизмененном) виде. Позже из растений научились получать различные лекарственные формы (настои, отвары, порошки, настойки, экстракты и др.). По мере развития науки из растений были выделены биологически активные органические вещества (алкалоиды, гликозиды, кислоты, углеводы, эфирные и жирные масла, дубильные вещества, смолы, витамины и др.), относящиеся к различным классам химических соединений, которые обуславливают их лечебные эффекты.

На протяжении многих тысяч лет вплоть до XX века н. э. растения являлись основными лекарственными средствами. Их широко использовали врачи всех специальностей, а их свойства изучали студенты в медицинских учебных заведениях.

Создание синтетических веществ, которые начали использовать в лечебных целях в конце XIX столетия, явилось альтернативой лекарственным растениям. Химиотерапия (лечение химическими средствами) победила в конкурентной борьбе и начала постепенно вытеснять лекарственные растения из медицинской практики. Во второй половине XX века она заняла ведущие позиции в лечении заболеваний. В настоящее время у многих людей, даже у некоторых врачей сложилось представление о фитотерапии как о какой-то древней, архаичной медицинской практике. Этому способствовал ряд факторов. Прежде всего, синтетические лекарства чаще всего являются монопрепаратами, оказыва-

ющими селективное (избирательное) действие на определенные органы и системы. Их легче получить в чистом виде, а их эффективность и безопасность также удобно изучать на доклиническом и клиническом этапах исследований. Они, как правило, оказывают быстрый лечебный эффект, который виден не только врачу, но и самому пациенту. Химиотерапия является основным методом лечения, главным образом у современных европейских и американских врачей, работающих по принципу «назначил препарат — получил быстрый лечебный эффект».

Лечебные свойства растений обусловлены комплексным действием многих биологически активных веществ, входящих в их состав. Нет таких растений, в которых сохранилось бы только одно действующее вещество, в каждом — десятки, причем самых разнообразных. Возьмем, к примеру, опий — застывший млечный сок, получаемый из надрезков на коробочках незрелого мака. В нем содержится около тридцати алкалоидов, имеющих различное строение и обладающих разными фармакологическими эффектами. Так, производные фенантрена — морфин и метилморфин (кодеин) обладают обезболивающим и противокашлевым эффектами, они способны вызывать спазм гладких мышц, а содержащееся в опиоидном производном изохинолина — папаверин, наоборот, обладает способностью расслаблять гладкую мускулатуру.

Целебные свойства растений изучать значительно труднее, поскольку содержание в них активных веществ зависит от многих условий: вида и сортовой принадлежности, места и условий произрастания, характера почвы, солнечной активности, времени заготовки, соблюдения правил хранения и т. д. Поэтому современные исследователи проявляют больший интерес к изучению синтетических лекарственных средств, свойства которых мало варьируют.

В настоящее время фитотерапия сохранила свои позиции в основном в странах Юго-Восточной Азии, Африки и Латинской Америки. Ее используют при лечении хронических заболеваний, когда пациенты вынуждены принимать лекарства на протяжении длительного времени, а также для профилактики многих заболеваний, стимулирования иммунитета.

В последние годы во всем мире резко увеличилось число пациентов с клиническими проявлениями побочных действий лекарственных средств, что способствует повышению интереса к более безопасной фитотерапии не только у многих врачей, но и у населения. Дело в том, что растения, как и животные, являются частью органического мира и имеют сходное химическое строение. Они действуют мягче и значительно реже вызывают побочные эффекты.

Мы многого не знаем о растениях и долго еще не узнаем, поскольку проведение исследований на современном научном уровне требует привлечения значительных финансовых средств и усилий — мобилизации интеллектуального потенциала, чего мы сегодня не видим ни со стороны фармацевтических фирм, ни со стороны государственных структур. Глубокие научные исследования в области фитотерапии в настоящее время не проводятся, что исключает возможность «прорыва». Врачам-энтузиастам пока приходится «вариться в собственном соку»...

**А. П. Сиваков:**

— Действительно, такое направление как фитотерапия издревле развивалось в странах Юго-Восточной Азии, в том числе в Китае, где до сих пор применяют нестандартные подходы к терапии лекарственными растениями. Поскольку в учебной программе отечественных медицинских вузов фитотерапии не отведено ни одного часа, предлагаю по окончании дискуссии ходатайствовать об организации подготовки студентов-медиков по основам фитотерапии. Подготовить письмо для ректоров медицинских университетов с просьбой выделить дополнительные часы для ознакомления с основами лечения лекарственными растениями или способствовать организации соответствующих факультативных занятий.

Переходя к следующей части дискуссии, хочу поинтересоваться, есть ли преимущество применения фитопрепаратов перед терапией синтетическими лекарственными средствами?

**О. А. Щерба, зав. аптекой № 1 «Планета здоровья», провизор высшей квалификационной категории:**

— Фитотерапия сегодня не в почете у наших врачей. Но информация, рекомендации и описания лекарственных растений, представленные в средствах массовой информации, повышают спрос на фитопрепараты. К примеру, в сезон увеличения заболеваемости ОРВИ и гриппом все чаще люди спрашивают сборы лекарственных растений, которые направлены на профилактику, способны повысить сопротивляемость организма и иммунитет (эхинацея и др.). Мы рекомендуем препараты, которые можно отпускать без рецепта врача, причем пациенты охотно их покупают.

Фитопрепараты следует принимать длительно, население уже знает, что эффекта сразу не получишь. Понятно, что в острый период заболевания пациенты покупают рекомендованные врачом лекарственные средства, которые помогают справиться с болезнью. И все же люди интересуются лекарственными растениями, хорошо покупают сырье. Правда, ощущается недостаток информации: не всегда есть подробное описание того или иного растения, побочных явлений (употребление лекарственных трав может вызвать аллергическую реакцию, тем более сборов, включающих экзотические растения). Мы рекомендуем принимать отечественные травы, еще лучше — по назначению врача.

**А. П. Сиваков:**

— Эхинацею, о которой вы упомянули, — красивый, нежный цветок, пришедший к нам с другого континента, — выращивают теперь и в Беларуси. Растение обладает иммуномодулирующими свойствами. В этой связи нужно добавить, что препараты эхинацеи следует применять так же длительно, как и другие иммуномодулирующие и иммуностимулирующие средства — 4–6 недель при отсутствии аллергических и других реакций.

**Л. В. Подсадчик, доцент кафедры рефлексотерапии БелМАПО, кандидат медицинских наук:**

— Нужно отметить, что население положительно относится к применению фитотерапии. Мягкое действие натурального препарата, который комфортно переносится, всегда приемлемо как для мужчин, так и для женщин. Тем более что отечественная фитотерапия все же развивается.

Считаю, что такая высокая идентичность структуры растений и человеческого организма обеспечивает прочный эффект фитотерапии. До того как начала заниматься этим вопросом глубже, в своей практике была свидетелем благотворного воздействия лекарственных растений. Наблюдая пациента с сердечно-сосудистой патологией, у которого регистрировали высокий уровень холестерина в крови, была удивлена, когда рекомендации грамотного фитотерапевта (в прописи фигурировали тысячелистник, василек, валериана и другие лекарственные травы) позволили нормализовать показатели холестерина без использования синтетических препаратов.

В настоящее время люди зачастую неправильно принимают растительные препараты, как правило, их используют в острый период. Фитопрепараты быстро снимают симптоматику, но если продолжать принимать их в течение 2—3 месяцев, то результаты просто превзойдут ожидания. Это касается заболеваний желудочно-кишечного тракта, хронических воспалительных процессов верхних дыхательных путей, гинекологической и другой патологии. Фитотерапия позволяет быстрее и более полно восстановить пациента. Она может выступать в качестве базисной терапии в легких случаях, вспомогательной терапии — в дополнение к медикаментозному лечению, а также незаменимым методом профилактики, направленной на предупреждение обострения хронических заболеваний.

Несколько меньше фитотерапией охвачена педиатрия, учитывая ограничения по применению растительных препаратов, которые содержат множество активно действующих веществ. Но если вспомнить, то окажется, что мы все же используем травы в педиатрической практике: завариваем ромашку, укроп, череду, мелиссу и другие лекарственные растения, которые мягко снимают симптоматику, вспоминаем про лук и чеснок при ОРВИ.

Сегодня возникает сложность в изучении лекарственных растений, но все же есть практический опыт. Это направление развивается, что в последующем положительно отразится на здоровье нации. Фитотерапия — это часть нашей жизни, от которой трудно отгородиться. Поэтому поддержку коллег: необходимо углублять знания студентов-медиков по фитотерапии, да и дипломированных врачей тоже.

**И. И. Татайш**, зав. аптекой в составе аптеки № 8 РУП «Белфармация»:

— Лекарственные растения содержат и витамины, и микроэлементы, и антиоксиданты... Есть синтетические лекарственные средства, которые нарушают метаболизм витаминов и микроэлементов в организме человека. Зачастую пациенты интересуются, какие вспомогательные вещества включены в рекомендованные врачом лекарственные средства. Нас учили, что вспомогательные вещества должны быть индифферентны, но, как показывает практика, это не всегда так. Чтобы продлить жизнь лекарственным средствам, в их состав добавляют красители, консерванты и другие вспомогательные вещества. Многие из них оказывают негативное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Закономерно, что внимание населения обращено сегодня в сторону лекарственных растений. Отвар или травяной настой — это натуральное лекарственное средство, без красителей, без консервантов и без дополнительной химии.

**А. П. Сиваков:**

— Нужно отметить, что фитопрепараты назначают сейчас для уменьшения побочных эффектов сильнодействующей терапии, без которой человек зачастую просто не может обойтись. Пока этот вопрос также недостаточно изучен.

**Е. Н. Язвудик-Тележная**, доцент кафедры инфекционных болезней БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Фитопрепараты занимали, занимают и будут занимать свою нишу в лечебной практике. Неправильно говорить о преимуществе их над другими фармакологическими препаратами.

Можно выделить три категории пациентов, которые принимают фитопрепараты. Лишь небольшая группа обывателей верит в превосходство фитопрепаратов над целевыми синтетическими лекарственными средствами (противогрибковые, противобактериальные и т. д.). Вторая большая группа — это пациенты, которые разочаровались в традиционных методах лечения или страдают хроническими заболеваниями, которые не поддаются лечению традиционными методами. Третья, к сожалению, незначительная, группа — лица, использующие лекарственные природные средства по рекомендации врача на стадии реабилитации, для лечения легких форм и усиления действия базисной терапии.

Чтобы достойный метод лечения не был забыт и в полной мере использовался, следует рассмотреть ряд вопросов, в том числе определить место фитотерапии в клинической практике. Понятно, что тяжелые, фульминантные состояния требуют применения синтетических препаратов, составляющих базовую терапию. В случае, когда речь идет о профилактике, реабилитации или лечении легких форм заболевания, то можно и нужно активно использовать фитопрепараты. Нельзя умалчивать и о возможном развитии нежелательных эффектов при приеме фитопрепаратов, как и при использовании любого фармакологического средства. По роду деятельности занимаюсь лечением гепатитов и могу сказать, что врачи нередко сталкиваются с тем, что ряд химиопрепаратов обладают гепатотоксичным действием, не стали исключением и лекарственные средства растительного происхождения. В 2005 г. журнал «Гепатология» опубликовал список используемых пациентами растений, причастных к развитию токсического фульминантного поражения печени.

Акцентирую внимание участников круглого стола на некоторых моментах. Отказ от самолечения с помощью фитопрепаратов, снижение количества препаратов, распространяемых представителями сетевого маркетинга, а также включение основ фитотерапии в программы обучения студентов-медиков позволит фитотерапии занять достойное место в лечебной практике.

**А. П. Сиваков:**

— Как избежать неправильных рекомендаций по применению фитопрепаратов? К сожалению, с этим регулярно сталкиваешься на практике. В Городское отделение медицинской реабилитации — клинический центр традиционной восточной медицины, который размещается на базе 10-й ГКБ Минска, обращаются за помощью много пациентов, недовольных предыдущими назначениями. Специалисты центра дают адекватные рекомендации, назначают комбинированное лечение, используя не только фитопрепараты, но и современ-



ные лекарственные средства, проводят процедуры акупунктуры, которая неплохо зарекомендовала себя в сочетании с фитопрепаратами (лекарства растительного происхождения в сочетании с физическими факторами оказывают мощный стимулирующий гемопозитический эффект). Рекомендации неспециалистов зачастую приводят к дискредитации фитотерапии как метода в целом. Человек, который не понимает механизмы развития заболевания и причинно-следственные связи, не может грамотно назначить препараты растительного происхождения, тем более многокомпонентные, содержащие ряд биологически активных веществ.

**М. К. Кебра:**

— Сегодня многие специалисты говорили о том, что по всем вопросам о применении лекарственных растений пациенты должны обращаться за рекомендациями к врачу. А знают ли современные врачи основы рациональной фитотерапии? С полной ответственностью могу заявить, что сейчас врачи не знают данной проблемы, поскольку изучение фитотерапии не предусмотрено учебными планами медицинских университетов.

Раньше в советских учебниках для студентов приводились рекомендации по применению растений для лечения тех или иных заболеваний, в современных учебниках такого нет, хотя знания об использовании растений для лечения заболеваний необходимы современному врачу. Они востребованы пациентами. Но свято место пусто не бывает. Если человек не может получить рекомендации по применению растений у лечащего врача, то он вынужден обращаться за помощью к знахарям, травникам, доморощенным фитотерапевтам, пользоваться сведениями, почерпнутыми из литературных источников, интернета и др.

**И. И. Тамауш:**

— Все мы знаем о кинетике, фармакокинетике лекарственных средств. Те же процессы свойственны и лекарственным растениям при попадании в организм человека: метаболизм, конкурентные связи с белками... Некоторые лекарственные травы являются сильнейшими ингибиторами (зверобой, расторопша). Рекомендация «просто заварить травку» — как минимум признак непрофессионализма. Как заварить? Нас учили, как готовить настой, отвар (регламентировано, в какой посуде нагревать или доводить до кипения, сколько времени настаивать и т. д.)... Залив кипятком растение (хотя и такой метод есть), мы не сможем экстрагировать все биологически действующие вещества, мало того, они могут разрушиться. Важно помнить также о взаимодействии синтетических препаратов и лекарственных растений, особенно это актуально для пожилых людей, которые принимают одновременно несколько лекарственных средств.

**Л. В. Подсадчик:**

— Систематизирую уже сказанное: нельзя противопоставлять фитотерапию и медикаментозную лекарственную терапию, эти методы должны дополнять друг друга; рекомендации по использованию фитопрепаратов должен давать доктор, владеющий знаниями в этой области.

**М. К. Кебра:**

— Известно, что лекарственные растения далеко не безвредны. Самостоятельное бесконтрольное применение

их является далеко не безопасным делом, и может привести к возникновению серьезных осложнений со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной и кровяной систем, а также к развитию аллергических реакций.

Являясь главой Минского городского консультативного центра лекарственной патологии, знаю не понаслышке, какие опасные осложнения вызывают растения, рекомендованные народными травниками и другими так называемыми специалистами в области фитотерапии.

Чтобы избежать негативных явлений при использовании растений для лечения различных заболеваний, необходимо обучить современных врачей основам фитотерапии. Я давно выступаю с предложениями включить основы фитотерапии в учебные программы медицинского университета. Уже есть определенные подвижки. Так, два года назад в Белорусском государственном медицинском университете был организован элективный (по выбору) цикл занятий для студентов, которые интересуются фитотерапией. Пока энтузиастов не много, но ребята посещают занятия с большим удовольствием. Будем надеяться, что полученные знания они будут использовать в своей практической деятельности.

**Л. Е. Болгарина, бренд-менеджер по группе лекарственных средств ЗАО «БелАсептика»:**

— Вы подняли очень серьезные вопросы. Компания «БелАсептика» проводит образовательные программы совместно со специалистами кафедры рефлексотерапии БелМАПО, для продолжения плодотворного сотрудничества готовы предоставить нашу базу (Аптекарский сад, где высажены лекарственные растения, есть и клумбы с ядовитыми растениями, которые часто можно встретить в лесу, на лугу или вдоль дорог). Очень большой интерес к такой форме работы проявили не только белорусские, но и российские ученые, врачи. Разработана образовательная программа и для детей. Они могут узнать, какие растения представляют опасность (какие ни в коем случае нельзя трогать, а какие могут помочь).

ЗАО «БелАсептика», больше известное на рынке как производитель дезинфектантов и антисептиков, сегодня активно развивает новое направление — мы занимаемся выращиванием лекарственных растений для получения фитопродукции (лекарственные монокультуры, фитосборы, настойки, фиточаи, также производим фитоароматическую продукцию — саше с травами, содержащими ароматические масла, запарки для бани и принятия ванн). Сырьевая база ЗАО «БелАсептика» находится в экологически чистых Дзержинском и Нарочанском регионах. Мы культивируем лекарственные растения, которые в нашем регионе способны максимально накапливать действующие вещества (это зависит от природно-климатических условий, типа почвы и других составляющих) без использования гербицидов и пестицидов. После прохождения всех этапов сушки группа специалистов осуществляет выбраковку сырья. Поступая на завод «БелАсептика», растительное сырье проходит входной контроль: причем проверяют на наличие тяжелых металлов, пестицидов и гербицидов не только в нашей, но и в независимой лаборатории, что обеспечивает объективность

данных, качество и безопасность. Все соответствует стандартам фармакопеи Республики Беларусь. После получения заключения о годности сырья переходим к его переработке... Кроме лекарственных средств, на базе лаборатории научных разработок совместно с практикующими врачами-фитотерапевтами ЗАО «Бел-Асептика» разработан и продолжает расширяться линейка фиточаев с великолепными ароматическими и органолептическими свойствами. Вся фитопroduкцию ЗАО «БелАсептика» производит под торговой маркой «Phito Doctor».

**А. П. Сиваков:**

— Я с большим уважением отношусь к производителям, которые тратят финансовые средства, чтобы зарегистрировать фитопroduкцию как лекарственные средства, а не как БАДы. Мы со слушателями кафедры рефлексотерапии регулярно выезжаем на предприятия («Минскинтеркапс», «Белмедпрепараты», «БелАсептика»), где врачей знакомят с вопросами стандартизации и регистрации. Приходящие препараты из других стран зачастую имеют некоторые огрехи в этом вопросе. Встречается и контрафактная продукция. Как быть? Вопрос очень серьезный. Как обстоит дело с реализацией фитопрепаратов в нашей стране?

**О. А. Щерба:**

— Сразу скажу, что не рекомендую приобретать БАДы. Лекарственные средства подвергаются полному химическому контролю при поступлении в страну, к БАДам это не относится.

**Г. П. Мышалова, провизор-регистратор ООО «Искамед»:**

— Все вопросы государственной регистрации лекарственных средств регламентируются законодательством нашей страны. Невозможно зарегистрировать продукт растительного происхождения в Беларуси как БАД, если в стране-производителе этот же товар зарегистрирован как лекарственное средство.

**М. К. Кеера:**

— Мы еще многого не знаем о лечебных свойствах растений, которые являются неисчерпаемым кладом биологически активных веществ. Эта проблема требует серьезного изучения на современном научном уровне.

Ценную работу пытается сделать компания «Бел-Асептика», которая организовала выращивание лекарственных растений и планирует наладить производство растительных лекарственных препаратов. Чтобы успешно проводить эту работу, следует объединить усилия специалистов по выращиванию лекарственных растений, врачей-экспериментаторов и клинических специалистов. Только в таком содружестве можно получить гарантированный успех.

**А. П. Сиваков:**

— Кто может ответить, чем руководствуются пациенты при выборе фитопрепаратов?

**И. И. Таташ:**

— В основном люди следуют устным рекомендациям врача. Чаще фитопрепараты рекомендуют стоматологи и ЛОР-врачи: для полоскания горла и полости рта, для приема внутрь при частых острых респираторных вирусных заболеваниях, а также в качестве вспомогательных средств в дополнение к основной терапии. В числе преимуществ препаратов растительного происхождения — цена и «натуральность».

**О. А. Щерба:**

— На отечественном рынке работают компании, которые не только думают о качестве сырья, но и об удобной упаковке (особым спросом пользуются фитопакеты). Для покупателей важна информация: хорошо, когда есть описание и изображение травки, написан состав сбора. Искренне рада за отечественных производителей, препараты которых соответствуют высокому уровню и требованиям, предъявляемым Европейским обществом.

**Г. П. Мышалова:**

— Один важный момент, касающийся маркировки. На упаковке средства, содержащего растительное сырье, должна быть указана информация, это БАД или лекарственное средство. Последнее оказывает фармакологическое действие на организм, в этом случае необходимо указывать фармакотерапевтические дозы действующих веществ, БАД же используют в профилактических целях, для поддержания функционального состояния или физиологической функции того или иного органа (суточная доза БАДа не должна превышать половины разовой терапевтической дозы). Повышению объемов продаж фитопрепаратов способствует тот факт, что для их приобретения не нужен рецепт.

**Л. Е. Болгарина:**

— При регистрации лекарственного препарата на основе сырья растительного происхождения обязательно указываются активные действующие вещества. Мы используем стандарты, принятые в государственной фармакопее (определяем сильнодействующее вещество и его процентное содержание). Эти показатели позволяют отнести фитопрепарат к группе БАДов или лекарственных средств.

**Г. П. Мышалова:**

— Более того, каждая производственная серия лекарственного средства подлежит контролю качества до поступления в реализацию и испытательные лаборатории предоставляют протокол анализа. БАДы же проходят сертификацию единожды, только при регистрации, после чего попадают на просторы таможенного союза.

**А. П. Сиваков:**

— Есть десятки примеров, когда фитопрепарат в странах Юго-Восточной Азии зарегистрирован как лекарственное средство, а в Российской Федерации он проходит как БАД. К чему это ведет на практике? Подобные уловки с регистрацией могут сослужить плохую службу, спровоцировать развитие серьезных расстройств у пациента. Чтобы избежать негативных последствий, следует начинать прием каждого нового фитопрепарата с половинной дозы.

Кстати, в Китае пациент может получить консультацию прямо в аптеке. В ситуации, когда у провизора просто нет времени на консультацию, все жалобы пациента с хроническими болезнями выслушает профессор терапевтического профиля (как правило, это уважаемый специалист, уже вышедший на пенсию) и даст качественный совет, поможет выстроить курс лечения. Подобная форма работы, думаю, могла бы найти применение и в нашей стране. В выигрыше будут и фармакологи, и производители продукции, и, самое главное, пациенты, которые не будут создавать очереди в поликлиниках, искать ответы на свои вопросы в интернете или слушать знакомых и друзей с аналогичным заболеванием, а при-

дут в аптеку, где опытный специалист посоветует, что принимать в данном случае.

Надеюсь, что беседа окажется полезной и для читателей журнала «Здравоохранение». В заключение скажу, что фитотерапия сегодня нуждается в поддержке и дальнейшем развитии.

*В завершение встречи Л. Е. Болгарина, бренд-менеджер ЗАО «БелАсептика», представила участни-*

*кам заседания круглого стола фитопродукцию: порядка 10 видов фиточая, зарегистрированного как напитки и пищевые компоненты, мешочки для принятия ванн, а также подушечки с травами, содержащими эфирные масла, способными стимулировать психофизиологические функции организма.*

*Подготовила Татьяна Ясевич*

## ФИТОТЕРАПИЯ В НАУЧНОЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

**Попов А. И.** Роль фитопрепарата «Канефрон Н» в лечении пациентов с впервые выявленными мелкими конкрементами почек / А. И. Попов, Т. А. Попова // Мед. новости.— 2012.— № 12.— С. 99—101.— Библиогр.: 12 назв.

**Решетников В. Н.** Научные и практические аспекты развития биотехнологии растений в Республике Беларусь. Научно-аналитический докл. / В. Н. Решетников // Вестн. фармации.— 2012.— № 3.— С. 71—77.

**Руженкова И. В.** Фитотерапия: лечебные травы для женского здоровья и красоты / И. В. Руженкова.— Ростов н/Д: Феникс, 2014.— 188 с. (Шифр 591826).

**Руженкова И. В.** Фитотерапия при сахарном диабете. Лечение лекарственными растениями / И. В. Руженкова.— Ростов н/Д: Феникс, 2014.— 125 с. (Шифр 593732).

**Синяков А. Ф.** Жизнь без рака. Природные средства против онкологии / А. Ф. Синяков.— М.: ЭКСМО, 2012.— 608 с. (Рак победим) (Шифр 588298).

**Строцкий А. В.** Хронический уретропростатит: новые решения проблемы / А. В. Строцкий, А. А. Гаврусев // ARS medica. Искусство медицины.— 2012.— № 5.— С. 9—11.

**Трескунов К. А.** Казуистика фитотерапии редких, тяжелых, смертельно опасных заболеваний / К. А. Трескунов.— Черногловка, 2012.— 207 с. (Шифр 587920).

Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном и растительном сырье и фитопрепаратах / И. В. Гравель [и др.].— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.— 304 с. (Шифр 588305).

Фармакологические основы действия фиточая / В. П. Вдовиченко [и др.] // Мед. новости.— 2013.— № 5.— С. 69—70.

Фитотерапия больных аллергическими дерматозами / С. В. Федорович [и др.] // Мед. панорама.— 2012.— № 7.— С. 5—7.

Фитотерапия семейного врача: Учеб. пособие для врачей общ. мед. практики / В. Ф. Корсун [и др.].— М., 2014.— 470 с. (Шифр 593238).

**Шевелев В. К.** Фитотерапия в Беларуси (истоки, значение, современное состояние) / В. К. Шевелев, В. Ф. Корсун // Практ. фитотерапия.— 2010.— № 1.— С. 53—62.— Библиогр.: 10 назв.

*Подготовила Наталья Дмитриевна Гололоб,  
главный библиограф отдела справочной и нормативно-правовой информации РНМБ,  
т. 226-21-56; e-mail: NGololob@rsml.med.by.*





С. М. РАЦИНСКИЙ, С. И. ТРЕТЬЯК, Н. Т. РАЦИНСКАЯ

## ГЕМОСТАЗ И ГЕРМЕТИЗАЦИЯ ТКАНЕЙ ВО ВРЕМЯ РЕЗЕКЦИОННО-ДРЕНИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Белорусский государственный медицинский университет, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи Минска

**Цель исследования.** Оценка эффективности применения препарата «Тахокомб»® во время наложения панкреатодигестивных (ПДА), билиодигестивных (БДА) и межкисечных анастомозов (МКА) на этапе реконструкции желудочно-кишечного тракта при выполнении различного вида резекционно-дренирующих операций (РДО) у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП). С этой целью выполнено проспективное исследование по нескольким критериям без рандомизации.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты лечения 183 пациентов, оперированных с использованием единого принципа наложения ПДА, БДА, МКА, на реконструктивном этапе РДО с укрытием поверхности анастомозов пластинками коллагеновой губки «Тахокомб»®, покрытой фибриногеном. Операции выполнены на базе отделения хирургической гепатологии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Минска в январе 2008 г.— декабре 2012 г. Результаты выполнения различных вариантов операций проанализированы по характеру послеоперационных осложнений и наличию летальных исходов в течение 30 сут с момента их проведения. Результаты наблюдений обработаны с использованием непараметрических критериев пакета программ STATISTICA 6.0 для Windows XP. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при  $\alpha < 0,05$ .

**Результаты.** При сравнении результатов хирургического лечения по критерию Данна ( $\alpha < 0,05$ ) получены достоверно лучшие результаты выполненных операций в группах, где пациентам проведены продольная панкреатоеюностомия (ППЕ) или панкреатостомия (ПЦЕА) по сравнению с пациентами, которым выполнялась пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР) или операция Фрея (ОФ).

Применение единого принципа выполнения реконструктивного этапа операций у всех пациентов позволило достоверно улучшить результаты лечения. Так, соответственно у пациентов после выполнения ППДР критическое значение Q составило 2,637. Значения Q, которые соответствуют уровню значимости  $\alpha < 0,05$ , получены также после выполнения ОФ ( $Q=2,639$ ), ПЦЕА ( $Q=2,640$ ) и ППЕ ( $Q=2,639$ ).

**Заключение.** Полученные результаты подтвердили целесообразность использования принципа единообразия наложения однорядного непрерывного шва монофиламентной нитью при выполнении ПДА, БДА и МКА с укрытием поверхности анастомозов пластинками абсорбирующего раневого покрытия «Тахокомб»®.

**Ключевые слова:** коллагеновая губка, покрытая фибриногеном, хронический панкреатит, герметизация тканей, местный гемостаз.

Успех после выполнения оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии во многом определяется адекватностью местного гемостаза во время его выполнения и долгосрочной герметичностью сшиваемых тканей, что обеспечивает низкий процент инфекционных осложнений в ближайший послеоперационный период, уменьшает вероятность несостоятельности различных видов анастомозов в хирургии желудочно-кишечного тракта и частоту летальных исходов после выполнения оперативных вмешательств в технически сложных условиях [1, 2].

В начале 90-х годов прошлого столетия в арсенале хирургов появились различные клеевые композитные составы для герметизации тканей (биологические фибриновые клеи или их синтетические аналоги) и кровоостанавливающие средства (коллаген, целлюлоза, желатин в виде ворсистых материалов или порошка) [3, 4], которые моделируют естественные условия осуществления местного гемостаза и последующего фиброгенеза у человека. Одним из препаратов, сочетающих в себе вышеперечисленные свойства, может быть «Тахокомб»®, который имеет официальную регистрацию на фармацевтическом рынке Беларуси. «Тахокомб»® — это коллагеновая губка из сухожилий лошадей, состоящая из закрытых ячеек, на одну сторону которой нанесены факторы гемостаза (фибриновый клей) — человеческий фибриноген и человеческий тромбин, фиксированные в виде плотного сухого слоя. Эта сторона пластинки «Тахокомб»® окрашена рибофлавином в желтый цвет. Во время использования пластинка надежно фиксируется к раневой поверхности за счет того, что фибриноген преобразуется в мономеры фибрина, которые естественным путем полимеризируются в течение 3—5 мин. После этого мономеры фибрина соединяются прочными связями под действием эндогенного фактора XIII, в результате чего создается прочная и механически стабильная структура. Образующийся в итоге фибриновый сгусток эффективно останавливает местное кровотечение, а закрепляясь на месте, образует непроницаемое для воздуха и жидкости герметичное покрытие. Через 48—72 ч в коллагеновую основу проникают фибробласты, что способствует более быстрому формированию молодых соединительнотканых волокон, — как раз в наиболее неблагоприятные сроки возможного развития несостоятельности кишечного шва [1, 4—6]. В последующем фибрин, находящийся на поверхности пластинки растворяется в результате естественного процесса фибринолиза и фагоцитоза [4, 6], а ее коллагеновые волокна замещаются эндогенной соединительной тканью с хорошо выраженными процессами неоангиогенеза [5, 6]. Следует отметить, что компоненты пластинки подвергаются полному естественному распаду в течение 1—3 мес [5, 7].

Цель исследования — оценка эффективности применения препарата «Тахокомб»® во время наложения

панкреатодигестивных (ПДА), билиодигестивных (БДА) и межкишечных (МКА) анастомозов на этапе реконструкции желудочно-кишечного тракта при выполнении различного вида резекционно-дренирующих операций (РДО) у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП). Для этого выполнено проспективное исследование по нескольким критериям без рандомизации.

### Материал и методы

В период с января 2008 г. по декабрь 2012 г. на базе отделения хирургической гепатологии Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Минска у 615 пациентов проведены хирургические вмешательства по поводу различных осложнений ХП. Из них у 183 (29,8%) пациентов выполнены различные виды РДО с применением на реконструктивном этапе операции пластинок «Тахокомб»®. Критерием включения оперированных пациентов в эту группу было документально подтвержденное выполнение РДО при определенных условиях. При выполнении реконструктивного этапа хирургических вмешательств придерживались следующих принципов:

1. Наложение панкреатодигестивного, билиодигестивного, межкишечного анастомозов по принципу отсутствия натяжения тканей.

2. Единый технический прием выполнения всех анастомозов — однорядный непрерывный шов монофиламентной нитью с укрытием поверхности всех анастомозов пластинками коллагеновой губки «Тахокомб»®, покрытой фибриногеном.

Распределение выполненных оперативных вмешательств по видам представлено в табл. 1.

Для верификации диагноза ХП и его осложнений придерживались следующего алгоритма: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП — скрининг-методика для обоснования необходимости выполнения других методов исследования); спиральная компьютерная томография органов брюшной полости (СКТА ОБП) на аппарате «Light Speed Pro» по стандартной методике болюсного введения контрастного йодсодержащего препарата с шагом 2,5 мм и/или магнитная резонансная томография (МРТ) ОБП с внутривенным введением 20 мл омнискана в режимах T1 и T2 (МРТ холангиопанкреатография), выполненная на МР-томографе «Siemens Symphony»; 1,5 Тл; 30 мТл/м,

с четырехэлементной катушкой для всего тела. После выполнения вышеперечисленных исследований у 183 пациентов, включенных в группу проспективного исследования, установлены следующие критерии для выполнения различных хирургических вмешательств по принципам РДО:

— наличие рецидивирующего болевого синдрома, требующего приема различных анальгетиков в течение последних 6 мес;

— наличие псевдокист в поджелудочной железе (ПЖ) с плотными фиброзными оболочками (срок заболевания более 6 нед) на фоне ХП, которые по классификации, предложенной А. D'Egidio и М. Schein [11], относятся ко II или III типам;

— увеличение головки ПЖ воспалительного характера (более 35 мм);

— расширение главного панкреатического протока ПЖ более 7 мм без увеличения головки ПЖ предположительно воспалительного характера;

— кальцификация паренхимы ПЖ в зоне поражения с наличием камней в протоковой системе ПЖ (или без них);

— наличие осложнений со стороны близлежащих органов (стеноз интрапанкреатической части общего желчного протока, стеноз двенадцатиперстной кишки (ДПК)).

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в группу исследования, приведена в табл. 2. Возраст пациентов составил 43,1 [35,5; 51,0] года, длительность заболевания — 32,8 [14,0; 52,0] мес.

Результаты выполнения операций проанализированы по характеру послеоперационных осложнений и наличию летальных исходов в течение 30 сут с момента проведения. Полученные результаты наблюдений обработаны с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 для Windows XP с анализом непараметрического критерия расчета медианы (Me) с границами между 25-й и 75-й процентилями и рангового критерия Вилкоксона (сравнение результатов лечения пациентов различных групп до оперативного вмешательства и после него). При сравнении результатов лечения в выборках разного объема использовали непараметрический критерий Краскела—Уоллиса для дисперсионного анализа. Различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при  $\alpha < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов хирургического лечения до момента выписки из стационара (14—30 сут) осуществляли по характеру послеоперационных осложнений и наличию летальных исходов. Данные представлены в табл. 3.

Среди пациентов во всех группах исследования не получено статистически достоверной разницы по возрасту, длительности заболевания, продолжительности болевого синдрома и характеру этиологических причин ХП или морфологических изменений в резецированных участках ткани ПЖ (см. табл. 2). При сравнении результатов хирургического лечения по

Таблица 1

#### Характер оперативных вмешательств

| Вид операции | Абс. | %    |
|--------------|------|------|
| ППДР         | 31   | 16,9 |
| ОФ           | 67   | 36,6 |
| ПЦЕА         | 60   | 32,8 |
| ППЕ          | 25   | 13,7 |
| Всего        | 183  | 100  |

Примечания. ППДР — пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция; ОФ — локальная неанатомическая резекция головки поджелудочной железы по С. F. Frey [8, 9]; ПЦЕА — панкреатоцистоэнтоностомия с использованием принципа мобилизации петли тощей кишки по Ру; ППЕ — продольная панкреатикоэнтоностомия по R. F. Partington и R. E. L. Rochelle [10] с использованием принципа мобилизации петли тощей кишки по Ру.

## Клиническая характеристика оперированных пациентов

| Показатель   | Абс. | %    |
|--|------|------|
| Пол:   |      |      |
| мужской  | 166  | 90,7 |
| женский  | 17   | 9,3  |
| Этиология (алкоголь, табак)  | 173  | 94,5 |
| Наличие боли в течение последних 6 мес   | 183  | 100  |
| Увеличение головки ПЖ:   |      |      |
| 35—50 мм   | 85   | 46,5 |
| 51—80 мм   | 91   | 49,7 |
| >80 мм   | 7    | 3,8  |
| Кальцификация ткани или наличие камней в протоках ПЖ                             | 170  | 92,9 |
| Псевдокисты в ПЖ (интрапанкреатическая и перипанкреатическая локализация >20 мм) | 110  | 60,1 |
| Подпеченочная форма портальной гипертензии                                       | 103  | 56,2 |
| Стеноз ДПК различной степени компенсации   | 48   | 26,3 |
| Стеноз общего желчного протока   | 79   | 43,2 |
| Псевдоаневризмы ПЖ (вирзунгоррагия)  | 15   | 8,2  |
| Потеря массы тела >10%   | 129  | 70,4 |
| Морфологические изменения (согласно Кембриджской классификации [12]):            |      |      |
| стадия IV  | 106  | 57,9 |
| стадия V   | 77   | 42,1 |
| Сахарный диабет (специфический инсулинонуждающийся)                              | 18   | 9,8  |

Таблица 3

## Осложнения после выполнения РДО

| Характер осложнений   | ОФ   |      | ППДР |      | ПЦЕА |     | ППЕ  |     |
|---|------|------|------|------|------|-----|------|-----|
|   | абс. | %    | абс. | %    | абс. | %   | абс. | %   |
| Поверхностная инфекция области хирургического вмешательства (ассоциированная с покровами тела) [13] | 5    | 7,5  | 6    | 19,4 | 3    | 5,0 | 1    | 4,0 |
| Инфекционные осложнения в брюшной полости [13]  | 0    | 0    | 2    | 6,4  | 0    | 0   | 0    | 0   |
| Очаговый некроз ткани ПЖ в зоне резекции  | 1    | 1,5  | 0    | 0    | 0    | 0   | 0    | 0   |
| Некроз стенки общего желчного протока   | 1    | 1,5  | 0    | 0    | 0    | 0   | 0    | 0   |
| Внутрибрюшное кровотечение  | 1    | 1,5  | 2    | 6,4  | 0    | 0   | 0    | 0   |
| Спонтанный разрыв нижней трети пищевода   | 1    | 1,5  | 0    | 0    | 0    | 0   | 0    | 0   |
| Релапаротомия   | 3    | 4,5  | 2    | 6,4  | 0    | 0   | 0    | 0   |
| Сепсис + <i>pancreatic panniculitis</i> (смерть)  | 1    | 1,5  | 0    | 0    | 0    | 0   | 0    | 0   |
| Послеоперационная летальность   | 1    | 1,5  | 1    | 3,2  | 0    | 0   | 0    | 0   |
| Всего (процент к общему количеству) *   | 5    | 13,5 | 6    | 19,4 | 3    | 5,0 | 1    | 4,0 |

\* — у некоторых пациентов было более одного осложнения.

критерию Данна ( $\alpha < 0,05$ ) получены достоверно лучшие показатели у пациентов, которым были проведены ППЕ или ПЦЕА. Это различие было связано с большей агрессивностью хирургических пособий у лиц, которым выполнены ОФ и ППДР в связи с наличием более тяжелых изменений со стороны ткани ПЖ и осложнений, касающихся близлежащих органов. Летальность в группе лиц после ППДР (3,2%) обусловлена кардиоплегией в раннем послеоперационном периоде, вызванной нарушением ритма сердечных сокращений (инфаркт миокарда в анамнезе). Смерть 1 (1,5%) пациента после выполнения ОФ наступила вследствие развития полиорганной недостаточности на фоне сепсиса, источником которого послужила инфицированная перипанкреатическая псевдокиста в области хвоста ПЖ.

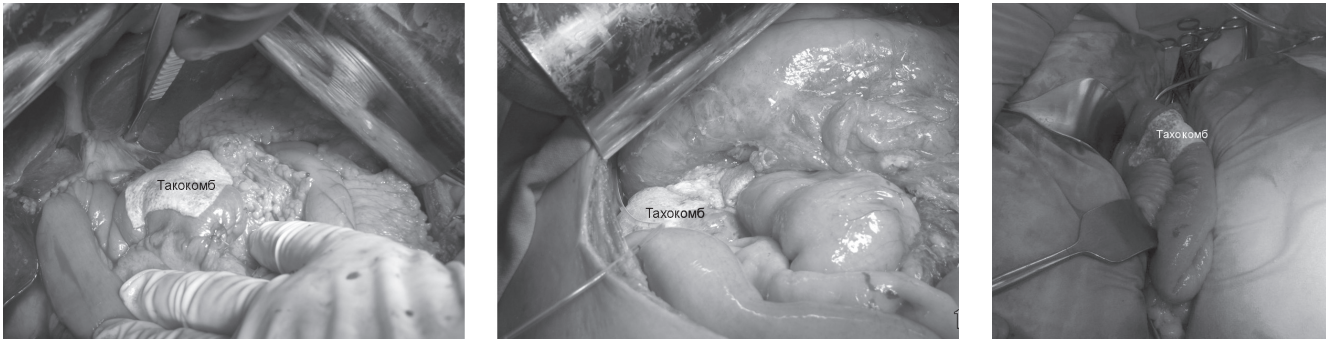
Применение такого принципа формирования ПДА, БДА, МКА (рисунок), как однорядный непрерывный шов монофиламентной нитью с покрытием поверхности анастомозов пластинкой «Тахокомб»<sup>®</sup>, у всех пациентов позволило достоверно уменьшить количество послеоперационных осложнений (см. табл. 3), связан-

ных с особенностями выполнения реконструктивно-го этапа операций (несостоятельность анастомозов, панкреатические свищи). При анализе характера и количества осложнений в проанализированных группах отмечено статистически значимое различие ( $N=10,105$ ,  $\chi^2=7,815$ ). После выполнения ППДР и ОФ вышеперечисленные осложнения отмечены у большего числа пациентов, что, на наш взгляд, связано с большей агрессивностью и травматичностью операций на фоне более грозных осложнений ХП.

Полученные данные согласуются с результатами исследования P. Chirletti и соавт. [14]. Авторы показали, что наложение пластинок «Тахокомб»<sup>®</sup> на панкреатоюноанастомоз во время выполнения реконструктивно-го этапа ППДР сокращает количество панкреатических свищей до 25% по сравнению с 75% в контрольной группе.

В основном результаты исследований отражают степень адекватности местного гемостатического эффекта препарата «Тахокомб»<sup>®</sup>, а положительные эффекты в плане фиброгенеза и долгосрочной герметичности сшиваемых тканей (быстрое формирова-





а — на панкреатодигестивный анастомоз; б — на билиодигестивный анастомоз; в — на межкишечный анастомоз

ние молодых соединительнотканых волокон и ускорение неоангиогенеза) упоминаются только в контексте местного гемостаза [3—6]. По данным J. Padillo и соавт., применение этого вида гемостатических пластинок уменьшает вероятность образования панкреатических и кишечных свищей (до 10%), инфекционных осложнений второго или третьего порядка (до 15—18%) во время трансплантации поджелудочной железы [2]. По данным проведенного клинического экспериментального исследования, В. А. Горский и М. А. Агапов получили результаты, свидетельствующие, что применение пластинок «Тахокомб»® способствует укреплению кишечных швов в прогностически неблагоприятных ситуациях и их применение целесообразно для укрывания обширных десерозированных участков кишки [5]. Результаты А. Schneider и соавт., полученные в эксперименте на кроликах, показали высокую степень вероятности управления спаечным процессом в брюшной полости с помощью абсорбирующихся пластинок «Тахокомб»® (степень различия с контрольной группой  $\alpha < 0,05$ ) [15].

В исследовании, посвященном описанию результатов ушивания прободных язв пилородуоденальной зоны во время лапароскопии, А. J. W. Sim и соавт. доказали хороший эффект дополнительного укрепления швов пластинками первого поколения «Тахокомб»®, изготовленными с использованием человеческого фибриногена, а также тромбина и апротинина, полученных из компонентов крови быка ( $\alpha < 0,05$ ) [16]. При разработке последующих поколений препарата с целью уменьшения риска возникновения заболеваний, передающихся от крупного рогатого скота, и вероятности иммунных реакций из него удалили бычий апротинин, а тромбин из крови быка заменили эквивалентным количеством тромбина, получаемого из крови человека путем фракционирования. Согласно результатам экспериментального исследования D. Erdogan и T. M. van Gulik, пластинки последнего поколения (имеют официальную регистрацию в Беларуси) стали прочнее и эластичнее своих предшественников на 10%, что в 3—4 раза превышает эти показатели у аналогичных препаратов других производителей [6].

## Выводы

1. Полученные результаты подтверждают целесообразность использования однорядного непрерывного шва монофиламентной нитью при выполнении панкреатодигестивных, билиодигестивных и межкишечных анастомозов с укрытием их поверхности пластинками коллагеновой губки «Тахокомб»®, покрытой фибриногеном.

2. Для коррекции различных осложнений хронического панкреатита целесообразно использовать все вышеперечисленные методы хирургических вмешательств (панкреатодуоденальная резекция, операция Фрея, панкреатоцистоеюностомия, панкреатоюностомия), отдавая предпочтение тому из них, который в каждом конкретном случае позволит адекватно купировать болевой синдром и улучшит качество жизни пациентов с хроническим панкреатитом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Егив В. Н., Маскин С. С., Егоров В. И., Воскресенский П. К. Однорядный непрерывный шов анастомозов в абдоминальной хирургии.— М., 2002.
2. Padillo J., Arjona-Sanchez A., Ruiz-Rabelo J., et al. // *World J. Surg.*— 2010.— Vol. 34, № 9.— P. 2991—2996.
3. Martis G., Miko I., Szendroi T., et al. // *Acta Chir. Hung.*— 1997.— Vol. 36, № 3.— P. 221—222.
4. *Tissue Engineering and Biodegradable Equivalents: Scientific and Clinical Applications* / Ed. K. U. Lewandowski, D. L. Wise, D. J. Trantolo, et al.— NY, 2002.— P. 587—650.
5. Горский В. А., Агапов М. А. // *Совр. онкология.*— 2010.— Т. 12, № 1.— P. 64—71.
6. Erdogan D., van Gulik T. M. // *J. Biomed. Materials Res.*— 2010.— Т. 31, № 5.— P. 272—278.
7. Osada H., Tanaka H., Fujii T. K., et al. // *J. Int. Med. Res.*— 1999.— Vol. 27, № 3.— P. 247—252.
8. Frey C. F., Smith G. J. // *Pancreas.*— 1987.— Vol. 2.— P. 701—707.
9. Frey C. F., Ho S. H. // *Operat. Techn. Gen. Surg.*— 2002.— Vol. 14, № 2.— P. 153—167.
10. Partington R. F., Rochelle R. E. L. // *Ann. Surg.*— 1960.— Vol. 152, № 6.— P. 1037—1042.
11. D'Egidio A., Schein M. // *Br. J. Surg.* 1991.— Vol. 78, № 8.— P. 981—984.
12. Axon A. T., Classen M., Cotton P. B., et al. // *Gut.*— 1984.— Vol. 25, № 10.— P. 1107—1112.
13. Еремин С. Р., Зуева Л. П. Эпидемиология инфекций в области хирургического вмешательства // В кн.: *Хирургичес-*

кие инфекции: руководство. Под ред. Ерюхина И. А., Гельфанда Б. Р., Шляпникова С.А.— СПб., 2003.— С. 131—152.

14. Chirletti P., Caronna R., Fanello G., et al. // *J. Gastrointest. Surg.*— 2009.— Vol. 13, № 7.— P. 1396—1398.

15. Schneider A., Bennek J., Olsen K. O., et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 2006.— Vol. 51, № 3.— P. 566—570.

16. Sim A. J. W., Ashall Y. E. L., Ramadan K., et al. // *Minim. Invasive Ther.*— 1995.— Vol. 4.— P. 215—217.

Поступила 11.11.14.

#### HEMOSTASIS AND TISSUE SEALING DURING RESECTION WITH DRAINAGE OPERATIONS AT PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PANCREATITIS

S. M. Rashchynski, S. I. Tretyak, N. T. Rashchynskaya

**Objective.** The objectives of the research included comparison of the outcomes of the *Tahokomb*<sup>®</sup> application at the reconstruction stage during resection with drainage operations (RDO) in patients suffering from various complications of chronic pancreatitis (CP). A prospective research was performed by several criteria without randomization.

**Materials and methods.** One hundred and eighty three patients with various complicated forms of CP underwent RDO surgery at the Department of Hepatobiliary Surgery of the City Clinical Hospital of Emergency Care (Minsk) in January 2008 to December 2012. We performed pancreatodigestive, biliodigestive, enteroenteroanastomosis according to the principle of the «one-row uninterrupted monofilament suture» covering all the anastomosis surfaces by fibrinogen-coated collagen *Tahokomb*<sup>®</sup> patch. Various

surgeries outcomes were analyzed considering the postoperative complications character and lethality within 30 days. The results were studied using nonparametric values of the software package *Statistica 6.0* for Windows XP. The values were considered significant at  $\alpha < 0.05$ .

**Results.** In the immediate postoperative period reliably more often complications were observed in the pancreatoduodenectomy (PPPD) and Frey procedure (FP) groups ( $\alpha < 0.05$ ) than in the Partington-Rochelle procedure (LPJ) and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy (PCJ) groups. Application of the uniform principle while performing the operation reconstructive stages in all groups of patients allowed improve the treatment results reliably. Thus, the patients exposed to PPPD had critical  $Q = 2.637$ .  $Q$  values corresponding to  $\alpha < 0.05$  were registered after FP ( $Q = 2.639$ ), PCJ ( $Q = 2.640$ ), and LPJ ( $Q = 2.639$ ) performance.

**Conclusion.** The results obtained confirm the expediency of application of the uniform principle «one-row uninterrupted monofilament suture» accompanied by covering all anastomosis surfaces with fibrinogen-coated collagen *Tahokomb*<sup>®</sup> patch.

**Key words:** fibrinogen-coated collagen patch, chronic pancreatitis, tissue sealing topical hemostasis.

#### Адрес для корреспонденции:

Третьяк Станислав Иванович.

Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, ул. Семашко, 1; сп. тел. (8-017) 272-70-98.

И. Ю. ЛЕНДИНА, И. О. СТОМА, И. А. ИСКРОВ,  
А. Л. УСС, И. А. КАРПОВ, С. В. ВЛАСЕНКОВА

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

9-я городская клиническая больница Минска,  
Белорусский государственный  
медицинский университет

**Цель исследования.** Оценить распространенность бактериальных инфекционных осложнений, определить возможные предикторы их развития у пациентов с острыми лейкозами на различных этапах терапии, сравнить эффективность отдельных схем эмпирической антибактериальной терапии и профилактики у данной категории пациентов.

**Материал и методы.** В исследование включено 92 случая госпитализации пациентов с целью проведения химиотерапевтического лечения по поводу острого лейкоза. На основании доступной медицинской документации регистрировали клинические данные пациентов и результаты микробиологических исследований. В статистическом анализе применяли методы непараметрической статистики для категориальных и количественных переменных.

**Результаты.** По данным статистического анализа определены предикторы возникновения инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами, проведена оценка влияния различных схем химиотерапии на риск развития инфекций, а также выполнено сравнение эффективности отдельных схем эмпирической антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении.

**Заключение.** Стратегии в отношении профилактики и терапии бактериальных инфекций у пациентов с острыми лейкозами являются неоднозначными и требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, острый лейкоз, химиотерапия.

Среди осложнений, наблюдаемых у иммунокомпromетированных больных, особенно в период нейтропении, инфекции регистрируют наиболее часто — примерно в 70% случаев. Промедление в назначении антибактериальных препаратов у этих пациентов крайне опасно и чревато фатальным исходом. Летальность при неадекватной антибактериальной терапии составляет 50% и более, в то время как при правильном, грамотном назначении антибиотиков — менее 12% [1]. Рациональная антибактериальная терапия невозможна без современных знаний об этиологической структуре инфекционных заболеваний и антибиотикорезистентности их возбудителей. На практике это означает необходимость выявления микробиологическими методами этиологического агента инфекции и оценки его антибиотикочувствительности. Только после этого можно обсуждать выбор оптимального антибактериального препарата. Однако в практической медицине ситуация не так проста, и даже самые современные микробиологические методики часто не в состоянии дать клиницисту быстрый ответ или даже вообще уточнить возбудителя заболевания. В этом случае на помощь приходят знания о наиболее веро-

ятных этиологических агентах конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний, спектре природной активности антибиотиков и уровне приобретенной резистентности к ним в данном регионе и конкретном стационаре.

Цель исследования — оценить распространенность бактериальных инфекционных осложнений, определить возможные предикторы их развития у пациентов с острыми лейкозами на различных этапах терапии, оценить эффективность отдельных схем эмпирической антибактериальной терапии и необходимость профилактики у данной категории пациентов.

Для решения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи: оценить распространенность инфекций кровотока у пациентов с острыми миелоидными (ОМЛ), острыми лимфобластными (ОЛЛ) и острыми бифенотипическими (ОБЛ) лейкозами; выявить частоту развития фебрильной нейтропении (ФН) среди пациентов с острыми лейкозами на фоне проведения химиотерапевтического лечения; определить возможные предикторы развития ФН, определить длительность нейтропении при различных схемах терапии; оценить эффективность отдельных применяемых схем антибактериальной терапии и профилактики.

### Материал и методы

Проведено наблюдательное моноцентровое клиническое исследование по типу «случай—контроль». В исследование было включено 92 случая госпитализации лиц с целью проведения химиотерапевтического лечения по поводу острого лейкоза. Пациенты проходили лечение на базе гематологического отделения № 3 9-й городской клинической больницы Минска с марта 2013 г. по январь 2014 г. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 25 до 75 лет, 38% из них составляли мужчины, 62% — женщины. Медиана возраста составила 50 [37—57] лет. Проспективно и на основании доступной медицинской документации регистрировали следующие данные: диагноз заболевания по МКБ-10 с указанием стадии и иммунологических характеристик лейкоза, возраст пациента на момент госпитализации, схема химиотерапевтического лечения, схема применяемой антибактериальной профилактики, схема антибактериальной терапии при ее необходимости, продолжительность нейтропении, данные мониторинга температуры тела, а также результаты микробиологических исследований крови.

На различных этапах лечения ОМЛ использовали следующие протоколы цитостатической терапии.

**А. Индукция ремиссии.**

«7+3» с эскалированными дозами антрациклинов: даунорубин 90 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки внутривенно — 3 сут или идарубин 12 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки внутривенно — 4 сут; citarabin 100 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой внутривенной инфузии — 7 сут.

«7+3» со стандартными дозами антрациклинов: даунорубин 45 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки внутривенно — 3 сут или идарубин 12 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки внутри-



венно — 3 сут; цитарабин 100 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой внутривенной инфузии — 7 сут.

FLAG-Ida: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор 5 мкг/кг со дня 0 до выхода из цитопении; флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> в виде 30-минутной внутривенной инфузии с 1-х по 4-е сутки; цитарабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в виде 4-часовой инфузии после введения флударабина с 1-х по 4-е сутки; идарубицин 8 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки в виде внутривенной болюсной инфузии — 1-е, 3-и сутки.

#### Б. Консолидация

HiDAC: цитарабин в дозе 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 ч в виде 3-часовых внутривенных инфузий в 1-е, 3-и и 5-е сутки.

В статистическом анализе применяли методы непараметрической статистики для категориальных переменных (критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера для малых выборок), а также методы непараметрической статистики для количественных переменных (критерий Манна—Уитни, отношение шансов, ранговый критерий Краскела—Уоллиса, логистическая регрессия). Нормальность распределения признака в выборке определяли с помощью теста Шапиро—Уилка. Обработку и статистический анализ результатов исследования осуществляли с помощью программы MedCalc Statistical Software, version 13.1.2 («MedCalc Software bvba», Belgium).

**Современная концепция инфекционных осложнений в гематологии.** Особенностью большинства пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу онкогематологических заболеваний, является наличие длительного периода нейтропении, вызванной химиотерапевтическими препаратами, — миелотоксического агранулоцитоза. По причине особого характера течения осложнений, сниженной иммунологической реактивности, а также невысокого уровня выделения возбудителей инфекций у таких пациентов, в клинической практике был описан термин «фебрильная нейтропения» (ФН).

ФН — это однократно измеренная температура выше 38,3°C или температура выше 38,0°C, сохраняющаяся в течение не менее 1 ч, у пациента с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 500 кл/мкл или с высокой вероятностью снижения АЧН менее 500 кл/мкл в течение следующих 48 ч [2].

Стоит подчеркнуть, что в связи с выраженным угнетением иммунологической реактивности организма клинические проявления многих инфекционных заболеваний являются стертыми или отсутствуют, поэтому в большинстве случаев эмпирическая антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия назначаются только на основании наличия у пациента ФН. Эмпирическая антибактериальная терапия — это назначение антибактериальных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к данным препаратам. Антибактериальную терапию в данном случае назначают с учетом знания наиболее распространенных возбудителей для конкретного заболевания, их профилей чувствительности к антибактериальным препаратам и тяжести состояния пациента.

Конец XX века ознаменовался потерей уверенности врачей в безграничных возможностях антибиотиков. Повсеместный рост множественной устойчивости к антибиотикам, распространение нозокомиальных патогенов значительно усложнили лечение ряда инфекционных заболеваний. Данная тенденция затронула и отделения онкогематологического профиля, где особенно важна рациональная антибактериальная терапия у лиц после химиотерапии, и от ее успеха часто зависит жизнь пациента.

Выбор стратегии антибактериальной профилактики, а также эмпирической антибактериальной терапии при ФН у пациентов онкогематологического профиля сегодня во многом зависит от наличия клинических факторов риска у конкретного пациента.

### Результаты и обсуждение

Возбудитель выделен из крови в 5,4% (5/92) случаев госпитализации или в 14% (5/36) случаев с ФН. Таким образом, бактериемия как причина лихорадки была подтверждена у 14% пациентов с ФН.

У пациентов с острыми лейкозами выявлены следующие возбудители инфекций кровотока: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. При этом отмечено выделение возбудителей только у пациентов с ОМЛ.

Невысокая частота регистрации бактериальных инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами косвенно свидетельствует о высоком уровне мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в отделении, в то же время полученные данные соответствуют международным публикациям, подтверждающим относительно низкий уровень выделения микроорганизмов из крови при ФН у пациентов онкогематологического профиля: в среднем бактерии из крови выделяются у менее чем 25% пациентов [3].

В связи с наличием малого количества случаев документированной бактериемии среди пациентов выборки принято решение использовать случаи ФН в качестве негативных исходов в исследовании. Распределение ФН в зависимости от нозологии представлено в таблице.

По причине наличия подавляющего числа случаев ФН среди пациентов с ОМЛ, а также доказанной бактериемии только среди лиц данной группы принято решение провести более детальный анализ предикторов развития ФН, а также оценить эффективность схем антибактериальной терапии и профилактики именно среди пациентов с ОМЛ (56 случаев госпитализации).

**Оценка вероятных предикторов развития ФН у пациентов с ОМЛ.** Проведена оценка частоты развития ФН у пациентов с ОМЛ в зависимости от типа терапии индукции, исходя из предположения, что более высокие дозы цитостатических препаратов приведут к увеличению частоты эпизодов инфекционных осложнений.

#### 1. Схема химиотерапии.

А. При сравнении вероятности развития ФН при применении схемы «7+3» со стандартными и эскали-

### Распределение случаев в ФН в зависимости от нозологической формы заболевания

| ФН         | ОБЛ | ОЛЛ  | ОМЛ  | ХМЛ,<br>бластный<br>криз по типу<br>ОЛЛ |
|------------|-----|------|------|---|
| Отсутствие | 3   | 19   | 28   | 6                                       |
| Наличие    | 6   | 2    | 28   | 0                                       |
| Всего:     |     |      |      |   |
| абс.       | 9   | 21   | 56   | 6                                       |
| %          | 9,8 | 22,8 | 60,9 | 6,5                                     |

Примечание.

ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз.

рованными дозами антрациклинов не была выявлена статистически значимая разница (71% и 71% соответственно,  $P=1$ ).

Б. Получены статистически значимые данные об увеличении частоты развития ФН при использовании схемы химиотерапии FLAG-Ida по сравнению со схемой HiDAC (64% против 25% соответственно,  $P=0,06$ ).

В. Статистически значимого влияния применения конкретной схемы химиотерапии на увеличение продолжительности нейтропении у пациентов выявлено не было ( $N=2,54$ ; 3 d.f.;  $P=0,46$ ).

2. *Стадия заболевания.* Риск развития ФН оценивали у пациентов при первой атаке, во время ремиссий и рецидива ОМЛ. Риск развития ФН оказался существенно выше при рецидиве, чем при ремиссии (85% против 28% соответственно,  $P=0,0008$ ). Статистически значимой разницы риска развития ФН при первой атаке и в рецидиве заболевания не отмечено (83% против 85% соответственно,  $P=1$ ).

3. *Возраст.* Медиана возраста составила 57 [47—58] лет, в пределах от 25 до 75 лет. Использование логистической регрессии не показало статистически значимой связи между возрастом пациентов и вероятностью развития ФН (ОШ 0,97; 95% ДИ (0,93—1,01);  $P=0,095$ ).

4. *Продолжительность нейтропении.* Продолжительность нейтропении оценивалась как количество суток, когда АЧН было менее 500 кл/мкл, к моменту появления лихорадки или общей продолжительности нейтропении в течение госпитализации при отсутствии лихорадки. Отмечена слабая положительная связь между продолжительностью нейтропении и риском развития лихорадки (ОШ 1,18; 95% ДИ (1,05—1,3);  $P=0,005$ ), что соответствует данным, предоставленным в зарубежных публикациях [4]. Можно предположить увеличение статистической значимости результатов при повышении объема исследуемой выборки.

*Сравнение эффективности схем антибактериальной профилактики.* Вопросы необходимости рутинной антибактериальной профилактики у пациентов онкогематологического профиля с нейтропенией и выбора схемы для ее проведения остаются до сих пор открытыми. Отдельные публикации указывают на отсутствие клинической эффективности антибактериальной профилактики инфекций у пациентов с тяже-

лой нейтропенией и селекцию антибиотикорезистентных штаммов возбудителей при профилактическом применении фторхинолонов [5]. Во многих мета-анализах и клинических рекомендациях представлены данные о снижении частоты фебрильных эпизодов, летальности у пациентов с тяжелой нейтропенией при антибактериальной профилактике, а также об экономической эффективности применения фторхинолонов для ее проведения [2, 6]. В данном исследовании проводилось сравнение двух наиболее часто применяемых в отделениях гематологии в нашей стране схем профилактики: ципрофлоксацин 0,5 г дважды в сутки и 0,25 г дважды в сутки. Статистически значимой разницы в частоте развития ФН на фоне какой-либо из перечисленных схем обнаружено не было ( $\chi^2=0,112$ ;  $P=0,74$ ), однако следует подчеркнуть ограниченность данных наблюдений небольшим объемом выборки, что пока не позволяет перенести эти результаты в клиническую практику.

*Сравнение эффективности отдельных схем эмпирической антибактериальной терапии.* Одним из противоречивых вопросов в терапии пациентов с ФН из группы высокого риска является применение антибиотика из группы карбапенемов с антисинегной активностью (имипенем, дорипенем, меропенем) в качестве монотерапии или в комбинации с аминогликозидом II—III поколения (гентамицин, амикацин или тобрамицин). Авторы некоторых исследований утверждают об отсутствии влияния на летальность от сепсиса добавления к карбапенему аминогликозида и не рекомендуют данное сочетание [3], однако в данных работах не изучались отдельно пациенты с нейтропенией, что не позволяет с полной уверенностью переносить эти результаты в онкогематологию. В то же время клинические рекомендации по лечению пациентов онкогематологического профиля оставляют право принимать решение о применении монотерапии или сочетания практическому врачу в условиях его отделения [6, 8].

Авторами проведено сравнение двух данных схем терапии при ФН; производилась оценка клинической эффективности схемы по критериям сохранения или исчезновения лихорадки, а также других клинических симптомов инфекционного осложнения. Терапия карбапенемом в сочетании с аминогликозидом показала несколько большую эффективность, чем монотерапия карбапенемом (67% эпизодов ФН против 100% соответственно,  $P=0,14$ , точный критерий Фишера), однако эти данные нельзя назвать статистически значимыми. Проведенное аналогичное сравнение эффективности лечения антибиотиком из группы цефалоспоринов (цефтазидим и цефепим) в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидом II—III поколения не показали статистически значимой разницы (50% против 63% соответственно,  $P=0,68$ , точный критерий Фишера). Отсутствие значимой разницы в эффективности (67% против 63% соответственно,  $P=1$ ) отмечено и при сравнении описанных двух режимов (карбапенем+аминогликозид и цефалоспорин

+аминогликозид). Стоит подчеркнуть сложность интерпретации этих данных в связи с недостаточным объемом выборки. Необходимы большие, в том числе рандомизированные, клинические исследования для ответа на данные вопросы.

### Выводы

1. Пациенты с острым миелоидным лейкозом относятся к группе риска по развитию тяжелых инфекционных осложнений.

2. Режимы химиотерапии с использованием эскалированных доз антрациклинов и высоких доз цитарабина обладают схожей токсичностью в плане риска развития эпизодов инфекционных осложнений в сравнении со стандартной программой «7+3».

3. Режим химиотерапии FLAG-IIda характеризуется большим риском развития инфекционных осложнений по сравнению со схемой HiDAC.

4. Частота инфекционных осложнений значительно выше в группе пациентов с рецидивом острого миелоидного лейкоза по отношению к пациентам в ремиссии заболевания, в то же время разницы в частоте инфекционных осложнений при первой атаке и последующих рецидивах не обнаружено.

5. При увеличении длительности нейтропении возрастает риск развития инфекционных осложнений.

6. У пациентов с острым миелоидным лейкозом остается актуальной профилактика инфекционных осложнений с использованием пероральных форм фторхинолонов (ципрофлоксацин).

7. В качестве эмпирической терапии фебрильной нейтропении у пациентов с ОМЛ схемой выбора может быть сочетание карбапенема с антисинегнойной активностью и аминогликозида II—III поколения или цефалоспорины III—IV поколения (цефтазидим, цефепим). Однако важно подчеркнуть необходимость стратификации пациентов в зависимости от группы риска при назначении эмпирической антибактериальной терапии и обоснованного применения карбапенемов, в том числе более широкого использования эскалационных режимов антибактериальной терапии с целью профилактики селекции карбапенемрезистентных ноцокомиальных патогенов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А. Г., Самочатова Е. В., Румянцев С. А. // *Международ. журн. мед. практики.*— 2000.— № 6.— С. 69—71.
2. Freifeld A. G., Bow E. G., Sepkowitz K. A., et al. // *Clin. Infect. Dis.*— 2011.— Vol. 52, № 4.— P. e56—93.
3. Klastersky J. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1998.— Vol. 41, (Suppl. 4).— P. 13—24.
4. Yoo J.-H., Choi S. M., Lee D. G., et al. // *J. Korean Med. Sci.*— 2005.— Vol. 20, № 1.— P. 31—35.
5. Kern W. V., Klose K., Jellen-Ritter A. S., et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 24, № 2.— P. 111—118.
6. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.*— 2009.— Vol. 15, № 10.— P. 1143—1238.
7. Paul M., Lador A., Grozinsky-Glasberg S., Leibovici L., et al. // *The Cochrane database of systematic reviews.*— 2014.— Vol. 1.— P. Cd003344.
8. Averbuch D., Orasch G., Cordonnier G., et al. // *Haematologica.*— 2013.— Vol. 98, № 12.— P. 1826—1835.

Поступила 29.05.14.

### ANTIBACTERIAL THERAPY FOR ACUTE LEUKOSIS

I. Yu. Lendina, I. O. Stoma, I. A. Iskrov, A. L. Uss,  
I. A. Karpov, S. V. Vlasenkova

**Objective.** Evaluation of the bacterial infections complications occurrence, identification of their development potential predictors for patients with acute leukemia at the therapy various stages, those patients empiric antibacterial therapy and prophylaxis different schemes efficacy comparing were the aims of the research.

**Materials and methods.** Ninety two cases of patients hospitalization for chemotherapy targeted at acute leukemia were included in the study. The patients' clinical data and microbiological assays results were taken from the available medical documents. Non-parametric statistics for categorical and quantitative variables were used for the statistical analysis.

**Results.** Predictors of infectious complications development in patients with acute leukemia were identified by the statistical analysis data, chemotherapy various schemes effect on the infection development risk were evaluated, and antibacterial therapy certain schemes efficacy were compared when used for febrile neutropenia.

**Conclusion.** The nowadays strategies of bacterial infections prevention and management in patients with acute leukemia are controversial and require further studying.

**Key words:** antibacterial therapy, acute leukemia, chemotherapy.

#### Адрес для корреспонденции:

Лендина Ирина Юрьевна.  
9-я городская клиническая больница Минска.  
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сл. тел.: (8-017) 272-41-63.





В. С. УЛАЩИК

## ВЕЛИКИЕ ИМЕНА В ИСТОРИИ ФИЗИОТЕРАПИИ. СООБЩЕНИЕ 18. С. П. БОТКИН И РАЗВИТИЕ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ В РОССИИ

Институт физиологии НАН Беларуси

*Приведены основные факты из жизни и деятельности одного из корифеев отечественной медицины Сергея Петровича Боткина, который сыграл выдающуюся роль в становлении и развитии российской клинической медицины, стал основателем самой известной терапевтической и физиотерапевтической школ в России.*

**Ключевые слова:** С. П. Боткин, отечественная терапевтическая школа, физические методы лечения.

...С. П. Боткин был лучшим олицетворением законного и плодотворного союза медицины и физиологии — тех двух родов человеческой деятельности, которые на наших глазах возглавляют здание науки о человеческом организме и сулят в будущем обеспечить человеку его лучшее счастье — здоровье и жизнь.

*И. П. Павлов*

В России физиотерапия как наука и специальность зарождалась в недрах терапевтических клиник, где физические методы лечения не только применялись, но и изучались в научном плане. Не была исключением и терапевтическая клиника Медико-хирургической (с 1881 г. — Императорская военно-медицинская) академии, которую с 1861 г. возглавлял Сергей Петрович Боткин, хорошо известный как выдающийся врач-терапевт, один из основоположников физиологического направления в клинической медицине, создатель крупной школы терапевтов. Однако не всем известно, что С. П. Боткин является создателем и физиотерапевтической школы, оказавшей влияние на развитие не только отечественной, но и мировой физиотерапии. Этой стороне деятельности С. П. Боткина и его учеников посвящена настоящая статья.

**Биографические данные.** С. П. Боткин родился 5 сентября 1832 г. в Москве в богатой многодетной купеческой семье. Сначала обучался дома, а с 1847 г. — в частном пансионе Эннеса. В 1850 г. поступил на медицинский факультет Московского университета, который со званием лекаря с отличием окончил в 1855 г. В течение трех месяцев он работал ординатором в Бахчисарайском лазарете великой княгини Елены Павловны в Симферополе под руководством выдающегося хирурга Н. И. Пирогова. В 1856 г. С. П. Боткин уехал за границу, где слушал лекции известных ученых Европы (Р. Вирхов, Л. Траубе, К. Люд-

виг, К. Бернар и др.), посещал многие научные лаборатории, работал в лучших европейских терапевтических клиниках. За годы нахождения в заграничной командировке он опубликовал несколько статей в журнале «Virchows Archiv». Во время пребывания за границей С. П. Боткин женился на А. А. Крыловой, дочери небогатого московского чиновника, прекрасно образованной девушке. После ее смерти (1875) Сергей Петрович через полтора года во второй раз женился на Е. А. Мордвиновой, урожденной княжне Оболенской. От двух браков у Боткина родились 12 детей [10].

В 1860 г. С. П. Боткин возвратился в Петербург, 17 сентября этого же года защитил диссертацию на тему «О всасывании жира в кишках», получил степень доктора медицины и был утвержден в должности адъюнкт-профессора академической терапевтической клиники Медико-хирургической академии, возглавляемой профессором П. Д. Шипулинским. В 1861 г. он утвержден ординарным профессором этой клиники и до конца жизни не покидал академию.

Первым в России С. П. Боткин создал при клинике ряд лабораторий: общеклиническую, химическую, бактериологическую и физиологическую. Последней в течение десяти лет с 1878 г. заведовал И. П. Павлов. В клинике С. П. Боткина изучалось фармакологическое действие новых лекарственных средств, ставились опыты на животных с целью воспроизведения патологических процессов и выяснения их патогенеза, исследовалось действие на организм различных естественных и преформированных физических факторов.

В 1870 г. С. П. Боткин получил звание лейб-медика императорского двора, в 1872 г. стал личным врачом императрицы Марии Александровны, а в 1875 г. пожалован в лейб-медики Двора его Императорского Величества. Кстати, С. П. Боткин был первым русским врачом, занявшим место лейб-медика при российском императоре. До этого оно доставалось только иностранцам [7]. Звание лейб-медика заставляло его время от времени прерывать клинические занятия, поскольку он должен был сопровождать царственную особу на отдых и лечение в различные курортные местности Европы. Как лейб-медик в свите императора Александра II он в мае 1877 г. отправился на театр военных действий в Болгарию, где провел безвыездно 7 мес. Посещая военные госпитали и лазареты, Сергей Петрович помогал советами, консультировал раненых и искренне переживал, когда не мог облегчить тяжелое положение больных и раненых, страдавших от неурядиц военного времени и неудовлетворительной организации военно-санитарной службы. Все свои переживания он подробно изложил в письмах к жене, которые были изданы в 1893 г. отдельной книгой «Письма С. П. Боткина из Болгарии, 1877».

Огромную лечебную, педагогическую и научно-исследовательскую работу, о которой речь пойдет ниже, С. П. Боткин успешно сочетал с активной общественной и другими видами деятельности. В 1878 г.

он избран председателем Общества русских врачей в Петербурге и выполнял эти обязанности до конца жизни. При его содействии в 1872 г. основаны женские врачебные курсы. В 1881 г. он избран гласным городской думы и заместителем председателя Комиссии общественного здоровья. По его инициативе организована бесплатная медицинская помощь для «бедных классов». По предложению С. П. Боткина в Петербурге был введен школьно-санитарный надзор. В 1886 г. Сергей Петрович избран попечителем всех городских больниц Петербурга и председателем Комиссии при медицинском совете по вопросам улучшения санитарных условий и уменьшения смертности в России. На этих общественных постах он принимал самое деятельное участие в улучшении организации общественного здравоохранения.

Более 28 лет прослужил С. П. Боткин в Военно-медицинской академии. Еще в 1872 г. он избран Конференцией академии и утвержден в звании академика, а в 1886 г. стал заслуженным профессором. С. П. Боткин был почетным членом Московского и Казанского университетов, 35 русских и 9 иностранных медицинских обществ.

С. П. Боткин умер 12 (24) декабря 1889 г. во время пребывания во Франции (г. Ментона). Похоронен Сергей Петрович Боткин 30 декабря на Новодевичьем кладбище. Прошло 125 лет с того момента, как ушел из жизни великий русский ученый и медик, оставив после себя благодарную память в сердцах многочисленных учеников и преемников его дела в нашей стране и за рубежом, всех поклонников его яркого и самобытного таланта.

**Врачебная и научно-педагогическая деятельность.** С. П. Боткина справедливо относят к числу самых блестящих деятелей русской медицины. С 1861 г., когда он возглавил академическую терапевтическую клинику, Медико-хирургическая академия стала тем учреждением, где в полной мере проявился его талант ученого, клинициста и выдающегося педагога. Именно здесь усилиями Сергея Петровича, его учеников и последователей были в значительной степени заложены и получили развитие основы научной и клинической терапевтической школы, работы которой характеризовались широтой, разноплановостью и ярко выраженной практической направленностью. Отсюда по всей России разъехались верные и благодарные своему учителю ученики, еще при жизни С. П. Боткина распространявшие его идеи и методы по всем ведущим медицинским учреждениям страны. Достаточно отметить, что за время его работы в Медико-хирургической академии закончили ординатуру 106 врачей, из которых многие впоследствии заняли почетное место в истории отечественной терапии.

Величайшей заслугой С. П. Боткина является создание неврогенной теории медицины, которая сыграла огромную роль в понимании физиологических и патологических процессов в целостном организме. Он доказал исключительную роль нервной системы в развитии различных заболеваний, вооружив тем самым врачей правильным подходом к анализу и пониманию

симптомов (синдромов) болезни, происхождению заболеваний и лечению больного человека. Развивая эти идеи, С. П. Боткин создал новое направление в медицине, охарактеризованное И. П. Павловым как направление нервизма. Идея нервизма, отмечал И. П. Павлов, «составляет важную заслугу Сергея Петровича перед физиологией». Во всех своих воззрениях С. П. Боткин исходил из понимания организма как целого, находящегося в непрерывном единстве и связи с окружающей средой. Эта связь выражается прежде всего в форме обмена веществ между организмом и средой, в форме приспособления организма к среде.

Глубокие знания и исключительная наблюдательность позволили С. П. Боткину разработать ряд сложных вопросов патологии внутренних органов и обогатить русскую клиническую практику важными открытиями. Он впервые установил и описал различия между гипертрофией и дилатацией сердца, описал постсистолический шум при стенозе устья левого венозного отверстия. С. П. Боткин отметил, что при недостаточности аортальных клапанов диастолический шум может выслушиваться в третьем-четвертом межреберье слева от грудины (точка Боткина). Он впервые в мировой литературе дал детальное клиническое описание артериосклероза, разработал нейрогенную теорию патогенеза тиреотоксикоза, описал клиническую картину миксидемы и раскрыл механизмы развития приступов грудной жабы при злокачественном малокровии. С. П. Боткин вместе с учениками установил участие селезенки в депонировании крови, что значительно позже экспериментально подтвердил Дж. Баркрофт. Он впервые описал ботриоцефальную анемию как разновидность пернициозной анемии, указав на патогенетическую роль широкого лентеца в происхождении этого заболевания.

С. П. Боткин высказал предположение об инфекционной природе острого эпидемического гепатита (болезнь Боткина), первым выделил его как самостоятельное заболевание, описал клиническую картину и доказал, что эта болезнь может приводить к циррозу печени. Он внес также огромный вклад в изучение сыпного, брюшного и возвратного тифа, обратил внимание на многообразие клинических проявлений желчнокаменной болезни и трудности ее диагностики.

С. П. Боткин дал исчерпывающее описание клиники подвижной почки и научно обосновал метод распознавания этого страдания. В учении о нефритах он считал возможным говорить о диффузном нефрите с преобладанием интерстициального и паренхиматозного процессов. Участие Сергея Петровича в военных компаниях позволило заложить основы военно-полевой терапии.

С. П. Боткин и его ученики изучили в эксперименте и клинике действие многих лекарственных средств, в том числе растительного происхождения (атропин серноокислый, наперстянка, горицвет, настойка майского ландыша, соли калия и многие другие), что содействовало развитию клинической фармакологии.

Своим любимым делом С. П. Боткин считал чтение лекций, к которым готовился самым тщательным образом. В них он использовал как самые последние достижения медицины, так и богатый собственный

опыт клинициста. Во вступительных лекциях всегда подчеркивал: «Чтобы избавить больного от случайностей, а себя от личных угрызений совести и принести истинную пользу человечеству, неизбежный для этого путь есть путь научный».

Как педагог С. П. Боткин развивал у врачей научное мышление, призывал критически оценивать господствующие доктрины. Сергей Петрович обладал редким талантом успешно передавать слушателям свои теоретические знания и врачебный опыт. В практику обучения студентов он ввел амбулаторные приемы с разбором больных по различным разделам патологии. С. П. Боткин обучал их принципам строго индивидуализированной терапии, основываясь на тщательных фармакологических и физиологических исследованиях. В своих лекциях много внимания уделял профилактике заболеваний. Медицина для С. П. Боткина была «наукой предупреждать болезни и лечить больного» [1, 4, 9].

Его лекции, тщательно им отредактированные, впоследствии были изданы. Первый выпуск «Клинические лекции С. П. Боткина» вышел в свет в 1887 г., второй — в 1888 г., третий был подготовлен В. Н. Сиротининым уже после смерти автора.

Свои теоретические взгляды, понимание медицины, ее задач и методов С. П. Боткин изложил в трех томах «Курса клиники внутренних болезней» (1-й том вышел в 1867 г., 2-й — в 1868 г. и 3-й — в 1875 г.). В 1869—1889 гг. он издал на собственные средства 13 томов «Архива клиники внутренних болезней», в которых были опубликованы многочисленные труды его учеников. Кроме того, С. П. Боткин опубликовал более 75 статей, посвященных актуальным проблемам терапии, экспериментальной медицины и фармакологии [3, 8, 10].

Научную и педагогическую работу С. П. Боткин успешно сочетал с постоянной (5 раз в неделю) практической деятельностью, вел амбулаторный прием больных из разных уголков России. Он считался лучшим врачом Петербурга, его известность как практического врача-консультанта росла с каждым годом и привлекала к нему все больше больных. О его врачебных качествах Н. А. Белоголовый писал: «Его всегда мягкое и необыкновенно сердечное обращение с больными, его бессеребрие, его беззаветное, чуждое всяких личных расчетов, служение не только самой науке, но и каждому страждущему человеку; эти гуманные его качества придавали его деятельности ... яркий свет...» [1]. Весьма показательно, что его пациентами были очень многие видные современники (М. П. Мусоргский, М. А. Балакирев, Н. А. Некрасов, М. Е. Салтыков-Щедрин, И. Е. Репин, А. Ф. Кони, Н. Н. Миклухо-Маклай и др.).

Несомненной заслугой С. П. Боткина, как уже упоминалось, является также то, что он первым из клиницистов ценой упорного труда и замечательного таланта создал самую большую и передовую научную школу в медицине. За 28 лет руководства кафедрой его сотрудники написали 420 работ, из них 87 докторских диссертаций. Ни одна из западноевропейских школ того времени не дала такого количества открытий и исследований в области клинической медицины [2].

С. П. Боткин создал не только замечательную школу терапевтов, но и активно содействовал развитию других областей медицины. Например, из клиники Сергея Петровича выделились самостоятельные кафедры, которые стали авторитетными не только в Академии, но и далеко за ее пределами. К ним относятся кафедры дерматологии, общей патологии и др. Особенно значительное влияние С. П. Боткин и его ученики оказали на становление и развитие в России физиотерапии, физических методов лечения.

**С. П. Боткин и физиотерапия.** Физиотерапия, надо подчеркнуть, многим обязана Медико-хирургической академии, особенно С. П. Боткину и его ученикам. Что касается самого Сергея Петровича, то ему принадлежит заслуга в доказательстве проникновения лекарственных веществ в организм через слизистую оболочку дыхательных путей. Под его руководством изучены особенности распределения вдыхаемых частиц различных размеров во всех отделах респираторного тракта, что, по сути, явилось первым научным обоснованием ингаляционной терапии, занимающей сегодня достойное место в лечении многих заболеваний. В экспериментальной лаборатории клиники С. П. Боткина изучалась проницаемость кожи для различных ингредиентов минеральных вод и впервые была доказана важная роль химических веществ в механизмах и специфических особенностях действия бальнеотерапевтических процедур [5].

С. П. Боткин предложил и всесторонне обосновал использование оксигенотерапии при заболеваниях легких и нервной системы. Основательно ознакомившись с Южным берегом Крыма, его природными и климатическими условиями, а также проанализировав результаты пребывания здесь больных некоторых категорий, С. П. Боткин отметил перспективы использования природы Крыма с лечебно-профилактическими целями, предсказал ему большую будущность как курортной местности, указав на необходимость быстрее развития здесь соответствующей инфраструктуры.

Как известно, заслуги ученого определяются не только его собственными исследованиями, но и теми результатами, к получению которых он побуждал других. И вот здесь заслуги С. П. Боткина перед физиотерапией поистине огромны [6].

В клинике С. П. Боткина в 1876 г. В. И. Дроздов показал возможность успешного применения импульсных токов для купирования болей у пациентов с ревматизмом, а впоследствии и при других заболеваниях. По его же инициативе было изучено лечебное действие статического электричества и установлено его гипотензивное действие. В. И. Дроздову принадлежит приоритет в химико-физиологических исследованиях железноводских минеральных вод (1880). В экспериментальной лаборатории боткинской клиники также успешно изучали влияние постоянного и импульсного токов на функции печени, селезенки, желудка (С. М. Лукьянов, В. Ф. Сигрист, А. Н. Кошелев) и др.

Выпускником академии В. А. Штанге в клинике С. П. Боткина была выполнена первая в России работа по исследованию лечебных свойств кумыса.



Он доказал лимфодренирующий эффект лечебного массажа. Впоследствии В. А. Штанге организовал первую в России кафедру физических методов лечения.

Приват-доцент кафедры М. Г. Курлов предложил формулу (формула Курлова) количественной и качественной оценки состава минеральных вод, которая вошла во все учебники по физиотерапии и курортологии. В последующем, работая в Томском университете, он основательно изучил минеральные воды Сибири и основал сибирскую терапевтическую и бальнеологическую научные школы.

В 1876 г. клинику частной патологии и терапии возглавил ученик С. П. Боткина профессор В. А. Монассеин, который придавал большое значение как изучению, так и применению физических методов лечения. В 1880 г. при кафедре было образовано отделение электротерапии, а в 1885 г. — большое водолечебное отделение, что во многом определило и направление научных исследований этой клиники. Под руководством В. А. Монассеина изучалось действие света различных диапазонов на микроорганизмы и проводилась оценка его бактерицидной активности и влияния токов д'Арсонваля на организм человека. В 1883 г. при кафедре был открыт самостоятельный доцентский курс по электротерапии, который возглавил приват-доцент В. И. Дроздов. С 1892 г. этим курсом многие годы руководил П. И. Ижевский.

В водолечебном отделении клиники изучалось влияние на организм компрессов, горячих и холодных обертываний, частичных и общих обливания, различных душей, русской паровой бани, ножных и ручных ванн, других водных процедур (А. Ф. Белосусов, И. И. Чернявских, С. С. Груздев, Н. А. Сазонов, С. И. Афанасьев и др.).

Обстоятельные исследования многочисленных учеников В. А. Монассеина, выполнивших более 90 научных работ (из них 44 диссертации), позволили научно обосновать показания и дифференцированные показания для назначения водолечебных процедур при различной патологии.

По инициативе В. А. Монассеина, поддержанной С. П. Боткиным, в программы обучения студентов, помимо электро- и бальнеотерапии, был введен курс массажа и лечебной гимнастики. Совсем иное наблюдается в современных программах обучения студентов медицинских университетов (институтов), что не может не настораживать.

Заметную роль в развитии физиотерапии сыграл и другой ученик С. П. Боткина — профессор Ю. Т. Чудновский. Вместе со своими сотрудниками (Ф. И. Агентов, Ф. И. Пастернацкий, И. И. Полозов и др.) Ю. Т. Чудновский в клинике общей терапии и врачебной диагностики (1878—1896 гг.) разработал и внедрил в практику лечения туберкулеза ряд физиотерапевтических и бальнеотерапевтических методов, выяснил механизмы и особенности действия ванн различного химического состава, раскрыл механизмы всасывания кожей химических компонентов лечебных ванн. В клинике Ю. Т. Чудновского было выполнено 55 научных работ по водолечению (в том числе 32 диссертации) и

одна из первых научных работ по изучению действия лечебных грязей (А. Покровский). Преемник Ю. Т. Чудновского профессор М. В. Яновский, также являющийся учеником С. П. Боткина, вместе со своими сотрудниками (А. И. Игнатовский, Н. И. Соболев, К. В. Пунин и др.) детально изучил действие углекислых ванн на сосудистый тонус и теплообмен у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, установил особенности реакций кожи на скипидарные и хвойные ванны.

Нельзя не упомянуть, что И. П. Павлов — один из знаменитейших учеников С. П. Боткина — и его сотрудники научно обосновали методики питьевого лечения минеральными водами, которые сегодня повсеместно вошли в практику санаторно-курортного лечения больных.

Таким образом, из детального рассмотрения имеющихся сведений со всей очевидностью следует, что С. П. Боткин и его ученики внесли заметный вклад в развитие научных основ всех разделов физиотерапии, определили прогресс ее в XX веке как науки, предмета и области медицины. Поэтому с полным основанием можно говорить о С. П. Боткине не только как о великом клиницисте, создавшем самую большую и передовую терапевтическую школу, но и как об основателе физиотерапевтической школы в России. О некоторых представителях этой школы, оставивших заметный след в истории физиотерапии и курортологии, имеет смысл рассказать в отдельных статьях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоголовый Н. А. С. П. Боткин. Его жизнь и медицинская деятельность.— СПб, 1892.
2. Мазуров В. И., Цыган В. Н., Тыренко В. В. // *Терапевт. архив.*— 2012.— № 9.— С. 104—108.
3. Молчанов Н. С. Великий русский ученый С. П. Боткин.— Л., 1955.
4. Некрылов С. А., Коломийцев А. Ю. // *Сиб. мед. журн.*— 2007.— Т. 22, № 3.— С. 120—124.
5. Пономаренко Г. Н. // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.*— 2007.— № 6.— С. 50—52.
6. Пономаренко Г. Н. *История физиотерапии и курортологии в военно-медицинской академии.*— СПб, 2013.
7. Прашкевич Г. М. Самые значимые ученые России.— М., 2000.— С. 158—165.
8. Самойлов В. О. *История российской медицины.*— М., 1997.
9. Улащик В. С. // *Здравоохранение.*— 1997.— № 9.— С. 61—62.
10. Шойфет М. С. *100 великих врачей.*— М., 2008.— С. 327—334.

Поступила 28.03.14.

### GREAT PERSONS IN PHYSIOTHERAPY HISTORY. REPORT 18. S. P. BOTKIN AND DEVELOPMENT OF PHYSIC METHODS OF TREATMENT IN RUSSIA

V. S. Ulashchik

The paper presents the basic facts of life and work of Sergey Petrovich Botkin, one of the coryphaei of Russian medicine who played a prominent role in the formation and development of Russian clinical medicine, became the founder of the most well known therapeutic and physiotherapy schools in Russia.

**Key words:** S. P. Botkin, Russian therapeutic school, physical methods of treatment.

#### Адрес для корреспонденции:

Улащик Владимир Сергеевич.  
Институт физиологии НАН Беларуси.  
220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; сл. тел. (8-017) 332-16-00.



**«Дар воскрешать прошедшее  
столь же изумителен и драгоценен,  
как и дар предвидеть будущее».**

**А. Франс**

**К. Д. ВАРАНЬКО**

## **110 ГАДОЎ З ДНЯ НАРАДЖЭННЯ Т. В. БІРЫЧ (1905—1993), ВУЧОНАГА Ў ГАЛІНЕ АФТАЛЬМАЛОГІІ**

Нацыянальная бібліятэка Беларусі

Яркім прадстаўніком медыцынскай навукі Беларусі з'яўляецца выдатны хірург-афтальмолаг, таленавіты вучоны Таццяна Васілеўна Бірыч.

Нарадзілася яна ў вёсцы Лошніца Барысаўскага раёна Мінскай вобласці ў сям'і настаўніка. Пасля заканчэння мясцовай чатырохгадовай народнай школы і трох класаў школы II ступені Т. В. Бірыч пачала працаваць настаўніцай пачатковай школы. У 1923 г. паступіла ў Беларускі дзяржаўны ўніверсітэт на медыцынскі факультэт. Пасля яго заканчэння ў 1928 г. стала ардынатарам кафедры хваробы вачэй. Працу сумяшчала з вучобай у аспірантуры пры Беларускай акадэміі навук. Важную ролю ў жыцці Т. В. Бірыч адыграла навуковая стажыроўка ў 1-м Маскоўскім медыцынскім інстытуце (1931—1932). Пад кіраўніцтвам сусветна вядомага вучонага-афтальмолага В. П. Адзінцова яна працавала над кандыдацкай дысертацыяй на тэму «Экспериментальные, гистологические и клинические исследования по вопросу об образовании каверн в зрительном нерве», якую паспяхова абараніла ў 1937 г. і атрымала вучоную ступень кандыдата медыцынскіх навук. З 1932 г. па 1941 г. Т. В. Бірыч працавала асістэнтам, дацэнтам кафедры хвароб вачэй Мінскага медыцынскага інстытута. На працягу года (1937—1938) стажыравалася ў Адэскім навукова-даследчым інстытуце хвароб вачэй, які ўзначальваў акадэмік У. П. Філатаў. Тут яна авалодала новымі метадамі пластычнай хірургіі, тэхнікай аперацый па перасадцы трупнай рагавіцы. У час Вялікай Айчыннай вайны Т. В. Бірыч — ваенны ўрач II рангу, асістэнт кафедры хвароб вачэй Саратаўскага медыцынскага інстытута, кансультант эвакуацыйнага шпітала, арганізаванага на базе клінікі хвароб вачэй медыцынскага інстытута, а потым начальнік ваеннага аддзялення клінікі хвароб вачэй. З 1944 г. па 1945 г. яна выконвала абавязкі загадчыка кафедрай хвароб вачэй Саратаўскага медыцынскага інсты-

тута. У снежні 1945 г. вярнулася ў Мінск і ўзначаліла кафедру хвароб вачэй Мінскага медыцынскага інстытута, дзе працягвала праводзіць эксперыментальныя і біяхімічныя даследаванні, вынікам якіх стала доктарская дысертацыя на тэму «Оксигенотерапия в офтальмологии» (абараніла ў 1947 г.). Кафедрай Таццяна Васілеўна кіравала нязменна 40 гадоў і да канца жыцця працавала тут прафесарам. Таццяна Васілеўна Бірыч — першая беларуская жанчына, якой былі прысвоены вучонае званне прафесара (1948) і ганаровае званне «Заслужаны ўрач БССР» (1948).

Навуковая і педагогічная дзейнасць Т. В. Бірыч добра вядомая не толькі ў нашай рэспубліцы, але і за яе межамі. Яна апублікавала больш за 250 навуковых прац. Сярод іх — «Памятка о трахоме» (1951), «Глаукома и предупреждение слепоты» (1963), «Оксигенотерапия в офтальмологии» (1972), «Изменение глазного дна у новорожденных при нормальных и патологических родах» (1975), «Ожоги глаз» (1979), «Применение низких температур в офтальмологии» (1984) і інш. Даследаванні Т. В. Бірыч былі прысвечаны найбольш актуальным пытанням афтальмологіі: выкарыстанню аксігенатэрапіі пры лячэнні хвароб вачэй, туберкулёзу і апёкаў вачэй, метаду выдалення катаракты з дапамогай нізкіх тэмператур, вывучэнню кровазліцця ў сятчатку ў нованароджаных пры нармальных і паталагічных родах. У 1961 г. Т. В. Бірыч упершыню ўжыла новы метад крыяхірургіі. Ён у той час стаў перспектыўным і высокаэфектыўным напрамкам медыцыны. Метад атрымаў шырокае распаўсюджванне ў клініках хвароб вачэй краіны. Дзякуючы нястомным клопам Т. В. Бірыч у рэспубліцы была створана сетка лячэбных устаноў для дарослых і дзяцей, дзе прымаліся меры па прафілактыцы блізарукасці, пасляродавых змен органаў зроку ў немаўлят, новаўтварэнняў вачэй, траўматызму органаў зроку і інш.



Таццяна Васілеўна займалася і грамадскай дзейнасцю. Будучы нязменным старшынёй Рэспубліканскага навуковага таварыства афтальмолагаў, членам праўлення і членам Прэзідыума Усесаюзнага навуковага таварыства афтальмолагаў, членам Цэнтральнай праблемнай вучэбна-метадычнай камісіі па афтальмологіі Міністэрства аховы здароўя СССР, яна настойліва дамагалася ўкаранення ў шырокую паўсядзённую практыку вынікаў новых навуковых даследаванняў, што забяспечвала высокі ўзровень прафілактыкі, дыягностыкі, лячэння, дыспансерызацыі

і рэабілітацыі ў афтальмалогіі. Была пастаянным удзельнікам і дакладчыкам на ўсесаюзных і рэспубліканскіх з'ездах і канферэнцыях афтальмолагаў, дэлегатам II Усесаюзнай канферэнцыі прыхільнікаў міру, XX з'езда КПСС, дэпутатам Вярхоўнага Савета БССР, намеснікам Старшыні Прэзідыума Вярхоўнага Савета БССР.

Высокія заслугі ў развіцці афтальмалагічнай навукі былі дастойна адзначаны дзяржавай. Таццяна Васілеўна — заслужаны дзеяч навукі Беларусі (1964), член-карэспандэнт Акадэміі навук БССР (1972), Герой Сацыялістычнай Працы (1974). Таксама ўзнагароджана ордэнам Працоўнага Чырвонага Сцяга (1949, 1960), ордэнам Леніна (1974), медалямі ганаровымі граматамі. У 1987 г. яна стала ганаровым грамадзянінам Мінска. Яе імя ўвекавечана на мемарыяльных дошках, усталяваных у Мінску і Лошніцы.

### Выкарыстаная літаратура

- Бірыч Таццяна Васілеўна // Беларуская энцыклапедыя: у 18 т.— Мінск, 1996.— Т. 3.— С. 158.
- Бірыч Таццяна Васільевна // Республика Беларусь: Энциклопедия: [в 7 т.].— Минск, 2006.— Т. 2.— С. 402.
- Бірыч Таццяна Васільевна // Минская область: Энциклопедия: [в 2 т.].— Минск, 2007.— Т. 1.— С. 277—278.
- Бірыч Таццяна Васільевна // Национальная академия наук Беларуси: Персон. состав, 1928—2008.— Минск, 2008.— С. 205—206.

Бірыч Таццяна Васільевна // Заведующие кафедрами и профессора Минского медицинского института (1921—1996): Биограф. справ. / Н. Ф. Змачинская, М. В. Мальковец, А. Н. Пересада.— Минск, 1999. С. 161—162.

Белорусский офтальмолог Т. В. Бирич и история кафедры глазных болезней БГМУ / Л. Н. Марченко [и др.]. О Татьяне Васильевне Бирич / М. В. Лобанова // Материалы XI Респ. научн. конф. по истории медицины и фармации / [Ред. Э. А. Вальчук, Е. М. Тищенко].— Минск, 2009.— С. 43—44, 51—52.

Доктор медицинских наук, профессор Т. В. Бирич: к 100-летию со дня рождения: Биобиблиогр. указ. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. ун-т [Авт.-сост.: С. М. Марголина, Н. Ю. Вайцехович].— Минск, 2005.

Татьяна Васильевна Бирич: к 100-летию со дня рождения (1905—1993 гг.) // Бел. мед. журн.— 2005.— № 1.— С. 121.

Кузнецова М. В. Дарившая свет / М. В. Кузнецова // Светлые страницы истории / М. В. Кузнецова.— Минск, 2007.— С. 551—560.

Касперович Э. Большое видится на расстоянии: Бирич Татьяна Васильевна / Эдуард Касперович // Моя столица / [Редактор: Л. С. Екель (пред.) и др.].— Минск, 2004.— С. 126—148.

Змачинская Н. // Беларускі гістарычны часопіс.— 2006.— № 3.— С. 38—44.

Захарэнка А. // Алеся.— 2014.— № 6.— С. 10—12.

Паступіў 27.10.14.

### Адрас для карэспандэнцыі:

Варанько Кацярына Дзмітрыеўна.  
Нацыянальная бібліятэка Беларусі.  
220114, Мінск, прасп. Незалежнасці, 116;  
сп. тэл. (8-017) 293-28-09.

### ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

©“Здравоохранение”(Минск), № 1 2015 г.  
Рецензируемый научно-практический журнал  
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.  
**Регистрирующий орган:**  
Министерство информации Республики Беларусь  
**Учредитель**  
Министерство здравоохранения Республики Беларусь

**Главный редактор**  
Абаев Юрий Кафарович  
**Редакция**  
Вронская Т. П. (информация, реклама)  
Гелжец Н. Ф. (верстка)  
Лоскутова С. А., Чапковская У. Л. (редакторы)  
Дизайн обложки: Сергей Саркисов

**Подписные индексы:**  
для организаций – 749122,  
для индивидуальных подписчиков – 74912,  
**Цена:** свободная

Подписано в печать 05.01.2015.  
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.  
Физ. печ. л. 10,0+1,0 печ. л. пр. Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 11,4  
Тираж 2031 экз. Зак. 17

**Адрес редакции:**  
220007, Минск, Фабрициуса, 28  
Телефоны: +375 17 226-21-66, +375 17 226-21-48  
E-mail: zdrav@tut.by  
zdravmag@mailgov.by  
С информацией “К сведению авторов” можно ознакомиться на сайте www.zdrav.by

**Типография:**  
Республиканское унитарное предприятие  
“Издательство “Белорусский Дом печати”  
ЛП №02330/106 от 30.04.2004 г.  
Пр. Независимости, 79, 220013, г. Минск

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на “Здравоохранение” обязательна.